Convention de Rotterdam - Application de la procédure de consentement préalable en connaissance de cause à des préparations pesticides extrêmement dangereuses

Document d'orientation des décisions

Type de préparations en poudre pour poudrages contenant un mélange de bénomyl à une concentration supérieure ou égale à 7%, de carbofuran à une concentration supérieure ou égale à 10% et de thirame à une concentration supérieure ou égale à 15%





Secrétariat de la Convention de Rotterdam sur la procédure de consentement préalable en connaissance de cause applicable à certains produits chimiques et pesticides dangereux qui font l'objet d'un commerce international

Introduction

La Convention de Rotterdam a pour but d'encourager le partage des responsabilités et la coopération entre les Parties, s'agissant du commerce international de certains produits chimiques dangereux, afin de protéger la santé humaine et l'environnement contre tout danger potentiel et de contribuer à leur utilisation écologiquement rationnelle, en facilitant l'échange d'informations sur leurs caractéristiques, en prévoyant une procédure nationale pour la prise des décisions concernant les importations et les exportations de ces produits et en faisant connaître ces décisions à l'ensemble des Parties. Le secrétariat provisoire de la Convention est assuré conjointement par le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

Les produits chimiques visés par la Convention de Rotterdam comprennent ceux qui ont été interdits ou strictement réglementés, en vertu de règlements nationaux, dans deux ou plusieurs Parties de deux régions différentes. L'inscription d'un produit chimique à la Convention repose sur les mesures de réglementation prises par les Parties qui ont décidé de faire face aux risques posés par ce produit soit en l'interdisant soit en le réglementant strictement. Il se peut qu'il existe d'autres moyens de contrôler et de réduire ces risques. L'inscription d'un produit chimique n'implique donc pas que toutes les Parties à la Convention l'ont interdit ou strictement réglementé. Pour chaque produit chimique inscrit à la Convention de Rotterdam, les Parties doivent décider en connaissance de cause si elles consentent ou non à de futures importations.

A sa dixième session, tenue à Genève du 17 au 21 novembre 2003, le Comité de négociation intergouvernemental a adopté le document d'orientation de décision concernant les préparations en poudre pour poudrages contenant un mélange de bénomyl à une concentration ou égale à 7 %, de carbofurane à une concentration supérieure ou égale à 10 % et de thirame à une concentration supérieure ou égale à 15 %.

A sa premiere reunion, tenue à Genève du 20 au 24 septembre 2004, la Conférence des Parties a accepté d'inclure concernant les préparations en poudre pour poudrages contenant un mélange de bénomyl à une concentration ou égale à 7 %, de carbofurane à une concentration supérieure ou égale à 10 % et de thirame à une concentration supérieure ou égale à 15 % en Annex III de la Convention de Rotterdam, décision qui a pour effet de soumettre ce produit chimique à la procédure PIC.

Le présent document d'orientation de décision a été communiqué aux Autorités nationales désignées le 1er février 2005, conformément aux articles 7 et 10 de la Convention de Rotterdam.

Objet du document d'orientation de décision

Pour chacun des produits chimiques inclure en Annex III de la Convention de Rotterdam, un document d'orientation de décision est approuvé par par la Conférence des Parties. Les documents d'orientation de décision sont envoyés à toutes les Parties, auxquelles il est demandé de faire connaître leur décision s'agissant des futures importations de ce produit chimique.

Le document d'orientation de décision est établi par le Comité d'étude des produits chimiques. Ce Comité, qui est constitué d'experts désignés par les gouvernements, a été créé en application de l'article 18 de la Convention; il a pour mandat d'évaluer les produits chimiques qui pourraient être inscrits à la Convention. Le document d'orientation de décision concernant les préparations pesticides dangereuses reprend les informations figurant dans une proposition préparée par un pays en développement ou à économie en transition ainsi que les informations supplémentaires rassemblées par le secrétariat conformément aux première et deuxième parties de l'annexe IV de la Convention. Ce document n'est pas la seule source d'informations disponibles sur ces produits chimiques; il n'est ni actualisé ni révisé après son adoption par la Conférence des Parties.

Il se peut que d'autres Parties aient rencontré des difficultés avec ces produits chimiques ou qu'ils aient pris des mesures de réglementation visant à les interdire ou à les réglementer strictement tandis que d'autres peuvent n'avoir eu aucun problème ni interdit ni strictement réglementé lesdits produits. Les évaluations des risques et informations sur les mesures d'atténuation des risques soumises par les Parties peuvent être consultées sur le site Internet de la Convention de Rotterdam (www.pic.int).

En vertu de l'article 14 de la Convention, les Parties peuvent échanger des informations scientifiques, techniques, économiques et juridiques, concernant les produits chimiques qui relèvent du champ d'application de la Convention, y compris des informations toxicologiques et écotoxicologiques ainsi que des renseignements sur la sécurité. Ces informations peuvent être communiquées aux autres Parties soit directement soit par l'intermédiaire du secrétariat. Les informations fournies au secrétariat sont affichées sur le site Internet de la Convention de Rotterdam.

Des informations sur le produit chimique considéré peuvent aussi être disponibles à partir d’autres sources.

Déni de responsabilité

L'utilisation dans ce document d'appellations commerciales a principalement pour objectif de faciliter une identification correcte du produit chimique. Elle ne saurait impliquer une quelconque approbation ou désapprobation à l'égard d'une entreprise particulière, quelle qu'elle soit. Vu l'impossibilité d'inclure toutes les appellations commerciales actuellement en usage, un certain nombre seulement des appellations couramment utilisées et fréquemment mentionnées dans les publications figurent dans ce document.

Bien que les informations fournies dans ce document d'orientation des décisions soient jugées correctes compte tenu des données disponibles au moment de son élaboration, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) déclinent toute responsabilité quant à d'éventuelles omissions ou à toute conséquence pouvant en découler. Ni la FAO, ni le PNUE, ne peuvent être tenus responsables d'une quelconque atteinte ou perte, ou d'un quelconque dommage ou préjudice, quelle qu'en soit la nature, qui pourrait être subi du fait de l'importation ou de l'interdiction de l'importation de ce produit chimique.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de la FAO ou du PNUE aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

ABREVIATIONS SUSCEPTIBLES D'ETRE UTILISEES DANS CE DOCUMENT

(N.B. Les éléments chimiques et les pesticides ne figurent pas dans cette liste)

<	inférieur à
≤	inférieur ou égal à
<<	très inférieur à
>	supérieur à
≥	supérieur ou égal à
>>	très supérieur à
µg	Microgramme
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
AchE	Acétylcholinestérase
ADP	adénosine diphosphate
ALT	alanine amino-transférase
ATP	adénosine triphosphate
BBA	Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft
BOEL	valeur limite biologique d'exposition des opérateurs
BPA	bonnes pratiques agricoles
BSI	British Standards Institution
c. a.	composant actif
CA	Chemicals Association
CAS	Chemical Abstract Service
CCPR	Comité du Codex pour les résidus de pesticides
CE$_{50}$	concentration efficace 50 % (concentration efficace moyenne)
ChE	Cholinestérase
CI$_{50}$	concentration inhibitrice 50 %
CL$_{50}$	concentration létale 50 %
COV	composé organique volatil
DJA	Dose journalière admissible
DL$_{0}$	dose létale 0 %
DL$_{100}$	dose létale 100 %
DL$_{50}$	dose létale 50 %
DL$_{m}$	dose létale minimale
DMT	dose maximale tolérée
DP	poudre pour poudrages
DRf	dose de référence (en cas d'exposition orale chronique. Comparable à la DJA)
DrfA	Dose de référence aiguë
ED$_{50}$	dose efficace 50 % (dose efficace moyenne)
EHC	critères d'hygiène de l'environnement
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
G	Gramme
GIN	gestion intégrée des nuisibles

ABREVIATIONS SUSCEPTIBLES D’ETRE UTILISEES DANS CE DOCUMENT (N.B. Les éléments chimiques et les pesticides ne figurent pas dans cette liste)	
H	Heure
Ha	Hectare
HS	hygiène et sécurité
i.m.	Intramusculaire
i.p.	Intrapéritonéal
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICSC	fiche chimique internationale de sécurité
IPCS	International Programme on Chemical Safety (Programme international sur la sécurité des substances chimiques)
IRPTC	International Register of Potentially Toxic Chemicals (Registre international des produits chimiques potentiellement toxiques)
ISO	Organisation internationale de normalisation
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Jour
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides : réunion conjointe du Groupe d’experts de la FAO sur les résidus de pesticides dans l’alimentation et l’environnement et du Groupe d’experts de l’OMS sur les résidus de pesticides)
K	kilo- (x 1000)
Kg	Kilogramme
K_{oc}	coefficient de partage carbone organique/eau
K_{ow}	coefficient de partage octanol/eau
L	Litre
LD	limite de détection
LMR	limite maximale pour les résidus de pesticides
LMRE	limite maximale pour les résidus d’origine étrangère
LMRT	limite maximale de résidus temporaire
LOAEL	dose minimale avec effet nocif observé
LOEL	dose minimale avec effet observé
Log P	logarithme du coefficient de partage octanol/eau
M	Mètre
Mg	Milligramme
Ml	Millilitre
MPa	milliPascal
NCI	National Cancer Institute (Etats-Unis d’Amérique)
NEAO	niveau d’exposition acceptable pour l’opérateur
NG	niveau guide
Ng	Nanogramme
NOAEL	dose sans effet nocif observé
NOEC	concentration sans effet observé
NOEL	dose sans effet observé
^{o}C	degré Celsius (centigrade)

ABREVIATIONS SUSCEPTIBLES D'ETRE UTILISEES DANS CE DOCUMENT
(N.B. Les éléments chimiques et les pesticides ne figurent pas dans cette liste)

OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OHC	ovaire de hamster chinois
OMS	Organisation mondiale de la santé
P	Poussières
P	comme K_{ow}
p. e.	point d'ébullition
p.f.	point de fusion
Pa	Pascal
Pc	poids corporel
Pds	Poids
PHI	intervalle pré-récolte
PIC	consentement préalable en connaissance de cause
PNUE	Programme des Nations Unies pour l'environnement
PO	pesticide organophosphoré
POEM	Predictive operator exposure model
POP	polluant organique persistant
Ppm	partie par million (unité utilisée uniquement pour désigner la concentration d'un pesticide dans un régime alimentaire expérimental. Dans tous les autres contextes, on emploie le terme mg/kg ou mg/l).
STEL	valeur STEL (valeur limite d'exposition à court terme)
TADI	dose journalière temporairement admissible
TER	rapport toxicité/exposition
TLV	valeur-seuil
TMDI	dose journalière maximum théorique
TMS	taux de mortalité standardisé
TWA	moyenne pondérée en fonction du temps
UBV	ultra bas volume
USEPA	United States Environmental Protection Agency
UV	Ultraviolet

Document d'orientation des décisions s'appliquant à des préparations pesticides hautement dangereuses, à l'origine de problèmes pour la santé humaine

Type de préparations en poudre pour poudrages contenant un mélange de bénomyl à une concentration supérieure ou égale à 7%, de carbofurane à une contration supérieure ou égale à 10% et de thirame supérieure ou égale à 15%

Date de publication : Février 2005

1. Identification

Nom des préparations de pesticides dangereuses : **GRANOX TBC** et **SPINOX T*** (voir note ci-dessous)

*Au long de ce document d'orientation pour les décisions les termes GRANOX TBC et SPINOX T correspondent aux *« types de préparations en poudre pour poudrages contenant un mélange de bénomyl à une concentration supérieure ou égale à 7%, de carbofurane à une contration supérieure ou égale à 10% et de thirame supérieure ou égale à 15% »*

Nom des composants actifs et proportion de chacun de ces composants dans les préparations :

Composant actif	Pourcentage dans la préparation	Numéro CAS
Bénomyl	7	17804-35-2
Carbofuran	10	1563-66-2
Thirame	15	137-26-8

Type de préparation : PP (poudre pour poudrages)

Appellations commerciales et noms des fabricants, si ces préparations sont disponibles :

Le SPINOX T est formulé par :
S.P.I.A.
Louga Plant
B.P. 1806-Dakar, Sénégal

Le GRANOX TBC est formulé par :
Senchim-AG
BP 21236 Dakar, Sénégal

Note : Il pourrait exister d'autres préparations commercialisées avec les noms de GRANOX ou Spinox qui contiennent des combinaisons différentes de ces ingrédients actifs ou d'autres ingrédients. Seules les formulations de poudre pour poudrages qui contiennent les combinaisons ci-dessus mentionnées des ingrédients actifs en quantité égale ou supérieure aux concentrations détaillées précédemment, sont incluses dans le cadre de la procédure PIC provisoire.

2. Motifs de la soumission à la procédure PIC

Les préparations de pesticides hautement dangereuses, contenant un mélange de bénomyl à une concentration supérieure ou égale à 7%, de carbofurane à une concentration supérieure ou égale à 10% et de thirame à une concentration supérieure ou égale à 15%, relèvent de la Convention de Rotterdam,.

On a constaté que ces formulations posaient des problèmes dans les conditions où elles étaient utilisées au Sénégal, en accord avec les dispositions de l'article 6 et de l'Annexe IV de la Convention.

1. Les raisons exprimées par le Comité provisoire d'étude des produits chimiques à sa troisième session concernant les recommandations pour inclure ces formulations dans la procédure PIC, se trouvent dans l'Annexe I du présent document.

3. Description du schéma d'utilisation courant et reconnu de la formulation dans le pays à l'origine du signalement

Usages autorisés :

Lors de la publication du rapport sur les incidents, les formulations n'étaient homologuées au Sénégal que pour le traitement des graines d'arachide.

Le taux d'application recommandé était de 100 g de formulation pour 25 kg d'arachides destinées à la production d'huile ou pour 40 kg d'arachides destinées à la consommation.

Restrictions portant sur la manipulation et l'utilisation :

Lorsque ces produits ont été homologués pour la première fois au Sénégal, aucune restriction n'a été imposée à leur utilisation ou à leur application, hormis la limitation au traitement des graines d'arachide. Les étiquettes comportent les mises en garde suivantes au sujet de leur utilisation.

SPINOX T

PRECAUTIONS
Le SPINOX est un composé toxique nécessitant les précautions suivantes :
Entreposer hors de portée des enfants et des animaux.
En l'absence de gants, s'enrouler les mains dans des sacs en plastique avant de procéder au mélange. Eviter de manipuler le produit en cas de blessure ouverte ou de coupure au niveau des mains.
Ne pas boire, fumer ou manger pendant l'application.
Eviter de respirer les poussières pendant le mélange, appliquer le produit dos au vent.
Laver soigneusement tous les outils utilisés pour le mélange.
Ne jamais consommer les graines traitées, même si elles ont été rincées ou si elles ont été débarrassées de leur peau.

GRANOX TBC

PRECAUTIONS
Entreposer hors de portée des enfants et des animaux.
Pour l'application, utiliser de préférence des outils qui ne servent pas aux préparations culinaires ou aux animaux
Ne pas appliquer ce produit en cas de blessure ouverte ou de coupure au niveau des mains.
Ne pas boire, manger ou fumer pendant l'application, éviter de respirer les poussières pendant le mélange, appliquer le produit dos au vent.
Se laver soigneusement les mains et le visage avec de l'eau et du savon après l'application.
Laver les outils utilisés.
Ne pas consommer les graines traitées. Il y danger de mort, même si la peau a été retirée.

Disponibilité/applicabilité des vêtements de protection :

Dans les cas d'accident signalés, les ouvriers agricoles ne disposaient d'aucun vêtement ou équipement de protection et l'étiquette du produit GRANOX n'imposait pas spécifiquement le port d'un tel équipement. Bien que ne recommandant pas spécifiquement l'usage de gants, l'étiquette du SPINOX suggère de s'envelopper les mains dans des sacs en matière plastique avant d'effectuer le mélange si l'on n'a pas de gants.

Usages réels :

Les informations disponibles indiquent que l'utilisation de la formulation au moment où se sont produits les accidents signalés reflétait l'usage courant dans le pays, à savoir le traitement des

arachides. Cette opération peut comprendre jusqu'à deux applications, la première sur les arachides dans leur coque pendant l'entreposage et la seconde sur les arachides décortiquées lors des semis.

4. Description du ou des accident(s) comprenant des effets indésirables et de la façon dont la formulation était utilisée

Les informations suivantes ont été tirées de l'étude épidémiologique des accidents signalés et des formulaires de rapport d'accident complétés, soumis par le Sénégal (SNGE 2000 et Annexe I).

Lieu des accidents :

Les accidents se sont produits dans les zones agricoles de la région de Kolda au Sénégal.

Les accidents ont été signalés en provenance d'une zone de 40 km² environ dans les districts de Kolda et de Sedhiou, centrée autour du village de Sare Sama dans le district de Kolda. Dans le cadre d'une étude épidémiologique, les cas ont été affectés à quatre secteurs distincts, identifiés d'après le poste de santé le plus proche : Sare Bidji, Ndora, Diana Malari et Tankon. Il s'agit d'une zone très isolée, reliée à la ville principale du district par des pistes impraticables pour un véhicule ordinaire pendant la saison des pluies.

La culture de l'arachide est l'activité agricole prédominante dans la région de Kolda, avec une surface cultivée d'environ 70 000 ha. Aucun accident n'a été signalé dans les régions de culture de l'arachide environnantes, où les formulations n'étaient pas disponibles.

Activité principale au moment de l'accident :

Les accidents signalés étaient concentrés dans les zones de culture de l'arachide, pendant la période de travail intensif des terres, avec un pic maximal en août, époque où les agriculteurs reçoivent les semences et débutent ou finissent les semis. Tous les accidents signalés mettaient en cause des agriculteurs ayant participé au traitement des graines d'arachide. Les arachides étaient traitées deux fois : le premier traitement s'effectuant pendant l'entreposage, lorsque les arachides sont encore dans leur coque, et le second étant appliqué aux arachides décortiquées au moment des semis.

Méthode d'application :

Les agriculteurs utilisent un semoir pour répandre les graines d'arachide sur le sol, en appliquant la procédure suivante :

- le pesticide est mélangé avec les graines dans le semoir
- les ouvriers mélangent le pesticide et les graines avec leurs mains
- le semoir est tracté par des animaux et mis en mouvement par les ouvriers.

Voie d'exposition :

Les agriculteurs sont exposés à la formulation par trois voies différentes :

- **par la bouche :** l'exposition peut résulter d'une activité amenant les mains à la bouche (telle que le fait de manger avec des mains contaminées) ou directement de l'utilisation de la bouche pour retirer la coque d'arachides traitées avant les semis.

- **inhalation :** pendant le traitement des graines avant stockage, pendant la préparation des graines (décorticage), pendant le mélange de la formulation avec les graines et pendant le semis des graines traitées. Les rapports indiquent que les personnes manipulant la poudre inhalent le pesticide lors du remplissage du semoir avec ce produit ou en marchant derrière la machine en fonctionnement.

- **à travers la peau :** pendant le traitement et le décorticage des graines, le chargement du semoir et le débouchage de cette machine.

Description des effets indésirables observés :

Parmi les 22 accidents signalés, cinq décès ont été recensés. Les individus exposés ont présenté trois ou plus des symptômes suivants : douleurs abdominales, douleurs thoraciques, toux, étourdissement, dyspnée, fatigue, fièvre, gastralgies, céphalées, insomnie, anomalies urinaires (non spécifiées), œdème, douleurs dans les membres, frissons, gonflement des membres, tachycardie, rhinite et vomissements (Annexe I).

Relation entre les effets indésirables observés et les effets toxicologiques aigus reconnus du ou des composants actifs :

En examinant la toxicologie des composants actifs, on constate que bon nombre des symptômes graves observés sont habituellement associés à un seul des composants de la formulation : le carbamate carbofuran.

Carbofurane – le carbofuran est un pesticide de type carbamate présentant une très grande toxicité. Il se comporte comme un poison aigu lorsqu'il est absorbé par inhalation de poussières ou de brouillard de pulvérisation, à travers le tractus gastro-intestinal et, dans une moindre mesure, à travers la peau intacte. Parmi les symptômes précoces d'intoxication, on peut mentionner : céphalées, faiblesse, sensation ébrieuse et nausées. Les symptômes suivants peuvent ultérieurement se manifester : hypersudation, douleurs stomacales, hypersalivation, vue brouillée (myosis – constriction pupillaire) et soubresauts musculaires, tremblements, diarrhée et vomissements. Les symptômes typiquement signalés chez les formulateurs et les applicateurs soumis à une exposition professionnelle incluent : vue brouillée, nausées, hypersudation et sensation de faiblesse. Les rapports indiquent une récupération sans incident en l'espace de quelques heures, même en l'absence de traitement, mais cette récupération intervient plus rapidement lorsqu'on administre de l'atropine.

On a remarqué que les symptômes signalés à propos des accidents survenus au Sénégal ne reflétaient pas la symptomatologie complète associée à l'inhibition de la cholinestérase. Après une exposition à des carbamates, les symptômes tels que la myosis et l'hypersalivation sont typiquement de courte durée. Les données ayant été collectées quelque temps après l'exposition, ces symptômes ne devraient pas avoir été observés. De plus, on a noté que le formulaire de rapport réel utilisé pour collecter les données pouvait avoir influé sur les symptômes rapportés, car il ne répertorie pas la gamme totale des symptômes représentatifs de l'inhibition de la cholinestérase. Les problèmes respiratoires et les douleurs thoraciques signalés peuvent être liés à un œdème pulmonaire, qui constitue normalement un symptôme d'intoxication grave par un carbamate. On ne disposait pas d'informations supplémentaires précisant la nature et l'étendue des troubles résultant de l'utilisation des formulations en raison de la tenue inadéquate des dossiers dans les centres de soins et les postes de santé de la région.

Thirame – Le thirame est un dithiocarbamate présentant une légère toxicité aiguë et des effets toxiques potentiels à long terme. Il peut être absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, par inhalation de brouillard de pulvérisation ou de poussières, et à travers la peau intacte. Parmi les symptômes précoces d'intoxication, on peut mentionner : sensation vertigineuse, confusion, somnolence, léthargie, ataxie, céphalées ou coma, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs stomacales ; faiblesse musculaire et paralysie (ascendante) ; paralysie respiratoire ; rash cutané et irritation oculaire. Cependant, l'alcool accroît la toxicité du thirame et il existe très peu de cas d'intoxication systémique par le thirame conduisant à un décès, pour lesquels on ne sache pas que l'alcool a joué un rôle. On constate de plus en plus fréquemment, en association avec l'utilisation du thirame, une augmentation de la sensibilité cutanée sans rapport avec la consommation d'alcool, notamment dans les pays tropicaux.

Bénomyl – Le bénomyl est un benzimidazole fongicide. La toxicité aiguë du bénomyl est faible, mais ce produit possède un potentiel de sensibilisation cutanée. Parmi les signes d'intoxication aiguë succédant à l'ingestion ou à l'inhalation, on peut mentionner : crampes abdominales, hébétude, sudation, nausées, vomissements et salivation. Aucune intoxication par inadvertance d'un ouvrier agricole ou forestier n'a été documentée. Le bénomyl provoque une dermatite de contact et une sensibilisation cutanée chez certains ouvriers agricoles.

Ampleur des accidents (nombre de personnes affectées) :

On a enregistré au total 22 rapports d'accident séparés pour le SPINOX T et le GRANOX TBC.

Pour le SPINOX T, 12 individus ont été affectés : 10 hommes, une femme et une personne de sexe inconnu, tous âgés de 19 à 48 ans. Deux décès sont survenus à la suite d'une exposition au SPINOX T (Annexe II).

Pour le GRANOX TBC, 10 individus, tous de sexe masculin et âgés de 22 à 60 ans, ont été affectés. Trois décès sont intervenus à la suite d'une exposition au GRANOX TBC (Annexe II).

5. Toute mesure d'ordre réglementaire, administratif ou autre, prise ou destinée à être prise, par la Partie à l'origine de la proposition, en réponse à ces accidents

Le Gouvernement du Sénégal a indiqué qu'il prévoyait de prendre les mesures suivantes :

- informer le personnel de santé des risques, des symptômes cliniques et des remèdes en cas d'intoxication par des pesticides.
- renforcer le réseau de surveillance pour les intoxications par les pesticides.
- fournir aux ouvriers agricoles des informations sur l'utilisation correcte des pesticides et des équipements de protection individuelle (masques et gants), ainsi que des récipients pour manipuler les graines traitées.

6. Classification de la formulation selon l'OMS

Classement de la formulation en fonction du constituant le plus dangereux du mélange (Annexe IV)		**Classement de la formulation par application de la formule recommandée** (Annexe IV)	
voie cutanée	**voie orale**	**Voie cutanée**	**voie orale**
Classe III (légèrement dangereux)	Classe Ib (fortement dangereux)	Classe III (légèrement dangereux)	Classe II (modérément dangereux)

Les calculs reposent sur les instructions du document "WHO recommended classification of pesticides by hazard and Guidelines to classification 2000-2002". Ils représentent le classement en termes de danger pour une exposition par voie cutanée ou orale à une formulation solide.

Valeurs de la DL_{50} orale chez le rat (source : OMS 2001)

Bénomyl (peu susceptible de présenter un risque aigu)	DL_{50} > 5 000 mg/kg pc
Carbofuran (classe Ib – fortement dangereux)	DL_{50} 8 mg/kg pc
Thirame (classe III, légèrement dangereux)	LD_{50} 560 mg/kg pc

Valeurs de la DL_{50} chez le rat (sources indiquées) [1]

Bénomyl (peu susceptible de présenter un risque aigu)	DL_{50} > 5 000 mg/kg pc
Carbofuran	DL_{50} > 500 mg/kg pc
Thirame	DL_{50} > 1000 mg/kg pc

7. Existence de restrictions portant sur la manipulation ou l'application de la formulation dans d'autres pays

Aucun autre pays n'a signalé l'utilisation de cette formulation spécifique. On ne dispose par conséquent d'aucune information relative à des restrictions d'application de la formulation dans d'autres pays.

8. Informations relatives à des accidents liés à la formulation dans d'autres pays

On ne disposait d'aucune information portant sur des accidents liés à la formulation dans d'autres pays.

9. Informations relatives à des accidents liés à d'autres formulations du pesticide

On ne disposait d'aucune information spécifique relative à des accidents liés à d'autres formulations combinant les trois composants actifs.

Il n'a pas été entrepris de collecte systématique des données sur les accidents liés à chacun des composants actifs. Cependant, l'U.S. Environmental Protection Agency a signalé que "…des études reposant sur des données fournies par les "California and Poison Control Centers" laissent à penser que le carbofuran provoque des intoxications avec une fréquence et un taux de survenue relativement élevés parmi les ouvriers agricoles**.**"

10. Informations relatives à d'autres formulations renfermant le ou les composants actifs dans le pays ayant signalé l'accident et dans d'autres pays

En passant en revue les réponses à une demande d'informations générale concernant le GRANOX TBC et le SPINOX T, on a noté que cette formulation spécifique n'avait été signalée comme homologuée dans aucun autre pays que le Sénégal.

Dans les réponses reçues par le Secrétariat, 27 pays, ainsi qu'une organisation d'intégration économique régionale, ont indiqué qu'ils n'autorisaient l'utilisation d'aucune formulation de poudre pour poudrages à base de carbofuran (Bhoutan, Canada, Chili, Colombie, Costa Rica, Estonie, Etats-Unis d'Amérique, Finlande, Israël, République de Corée, Lettonie, Lesotho, Malaisie, Mexique, Nouvelle-Zélande, Papouasie Nouvelle-Guinée, Pérou, République populaire de Chine, République tchèque, Samoa, Suisse, Tanzanie, Thaïlande, Trinité-et-Tobago, Turquie, Union européenne, Viet Nam, Zimbabwe, Communauté Européenne).

[1] Source des valeurs de DL_{50} : bénomyl, Fiche d'information sur les pesticides FAO/OMS N°. 87 (Annexe II) ; carbofuran, JMPR 1996, p. 35, UNEP/FAO/PIC/ICRC.3/17.Add1 ; Thirame EXTOXNET information profile on thirame UNEP/FAO/PIC/ICRC3/17.Add1, p. 82.

En outre, il a été signalé par la Chine que, bien que le carbofurane soit homologué pour l'enrobage des semences, ce produit n'était pas utilisé comme poudre pour poudrages et que seules des formulations faiblement toxiques étaient autorisées à la vente.

Deux pays, le Burkina Faso et la Gambie, ont indiqué que des formulations similaires, renfermant 10 % de carbofurane, 7 % de bénomyl et 7 % de captafol, étaient employées dans le traitement des semences.

Il existe une grande variété de formulations renfermant les différents composants actifs, seuls ou en association avec d'autres ingrédients actifs, dont l'emploi est homologué/autorisé dans une série étendue de pays développés et en développement.

Le lecteur trouvera des informations sur la manipulation ou les restrictions imposées aux opérateurs pour les différents composés actifs dans la partie 4 des fiches d'information sur les pesticides en Annexe II (à partir de la partie 7).

11. Propriétés physico-chimiques de la formulation

On ne dispose d'aucune donnée sur la formulation spécifique.

Le lecteur trouvera des informations sur les propriétés physico-chimiques des composants actifs pris individuellement dans la partie 1.3 des fiches d'information sur les pesticides jointes en Annexe III.

12. Résumé des propriétés toxicologiques

On ne dispose pas de données sur les propriétés toxicologiques des formulations.

Le lecteur trouvera des informations sur les propriétés toxicologiques des composants actifs pris individuellement dans les parties 2.1 et 2.2 des fiches d'information sur les pesticides figurant en Annexe III.

13. Solutions de remplacement pour la lutte contre les nuisibles

Les formulations Spinox/Granox contiennent deux fongicides et un insecticide, dont chacun est un produit à large spectre. En fonction du couple culture-parasite particulier considéré, il existe un certain nombre de méthodes de remplacement pour lutter contre les nuisibles, faisant intervenir des stratégies chimiques ou non chimiques, y compris les technologies de substitution disponibles. Les pays devraient envisager de promouvoir, selon les cas, des stratégies de gestion intégrée des nuisibles (GIN), en tant que moyen de réduire ou de d'éliminer le recours à de pesticides dangereux. Ils pourront trouver conseil auprès des centres nationaux de GIN, de la FAO ou d'agences de recherche et de développement dans le domaine agricole.

Il est essentiel qu'avant d'envisager des solutions de remplacement, les pays s'assurent que cet emploi répond aux besoins nationaux et convient aux conditions d'utilisation prévues.

Lorsque les gouvernements ont fourni des informations sur les solutions de remplacement, celles-ci sont consultables sur le site de la Convention de Rotterdam : www.pic/int

Annexe I

Justification de la recommandation de la troisième session du Comité provisoire d'étude des produits chimiques demandant que les préparations en poudre pour poudrages contenant un mélange de bénomyl à une concentration égale ou supérieure à 7 %, de carbofurane à une concentration égale ou supérieure à 10 % et de thirame à une concentration égale ou supérieure à 15 % soient soumises à la procédure de consentement préalable en connaissance de cause

a) Fiabilité des éléments de preuve indiquant que l'emploi des préparations selon des modalités communes ou admises sur le territoire de la Partie à l'origine de la proposition est la cause des incidents rapportés.

Les cas d'empoisonnement signalés sont bien documentés. Les documents disponibles sont les formulaires de notification des incidents complétés ainsi qu'une étude épidémiologique distincte entreprise par des représentants du Gouvernement sénégalais, de l'Organisation mondiale de la santé et d'autres intéressés. Toutes les données ont été en outre corroborées par des renseignements sur les différents principes actifs rassemblés par des sources internationales agréées.

L'examen de la documentation a suscité des préoccupations car l'apparition des symptômes ne correspondait pas à une intoxication par le carbamate dans la mesure où l'on constatait que la majorité des symptômes, y compris les décès, n'étaient apparus que 45 à 120 jours après la première exposition. Cependant, on a admis que la façon dont les données avaient été communiquées pouvait être à l'origine d'un artefact et que celles-ci indiquaient probablement la durée écoulée entre le moment où les utilisateurs avaient appliqué la préparation pour la première fois et le moment où étaient apparus les symptômes plutôt que le délai écoulé entre la dernière exposition et l'apparition des symptômes. Dans tous les cas, il était difficile d'établir un rapport précis entre le moment de l'exposition et le moment de l'apparition des symptômes. Il y a à cela plusieurs raisons : les données ont été rassemblées rétrospectivement, la principale exposition est survenue au moment où ont été semées les graines traitées – activité qui se déroule au cours d'une période de 5 à 10 jours et peut s'échelonner de mai à août – et, l'enregistrement par écrit de l'utilisation des pesticides n'est pas une pratique observée dans la région. Toutefois, dans certain cas, il a été fait état de l'apparition des symptômes quelques heures à deux jours après l'exposition.

On a également noté que les symptômes rapportés ne correspondaient pas à la totalité des symptômes habituellement associés à l'inhibition de la cholinestérase. En ce qui concerne les carbamates, les symptômes observés tels que la myosis et une salivation excessive sont généralement de courte durée. Etant donné que les données ont été rassemblées quelque temps après l'exposition, il ne fallait pas s'attendre à pouvoir observer ces symptômes. De plus, on a fait observer que les formulaires utilisés pour rassembler les données pouvaient avoir influé sur la qualification des symptômes signalés car les symptômes caractéristiques de l'inhibition de la cholinestérase n'y figuraient pas tous. On estime que les problèmes respiratoires dont il est fait état indique qu'il y a eu des œdèmes pulmonaires qui sont d'ordinaire le symptôme d'un grave empoisonnement par les carbamates et précèdent l'apparition des œdèmes des membres rapportés. De plus, du fait que les centres et postes sanitaires de la région ne tiennent pas les registres comme il se doit, l'on n'a pas disposé des renseignements supplémentaires sur la nature et la gravité des affections ayant pour origine l'emploi des préparations.

L'étude épidémiologique de contrôle a été conçue de telle façon que le choix des cas témoins a pu être source de confusion dans la mesure où les sujets témoins pouvaient également avoir été exposés au pesticide. Il a été décidé que si cela constituait bien un point faible de l'étude il ne fallait pas pour autant ne pas tenir compte de l'ensemble des résultats. Et ce, entre autres, pour les raisons suivantes :

> "S'agissant de la participation aux travaux agricoles, il n'existe aucune différence entre les sujets touchés et les sujet témoins. Néanmoins, la répartition des personnes touchées dans l'espace et dans le temps montre qu'elles étaient concentrées dans les zones de culture d'arachide aussitôt après le début de la saison des pluies et au cours des campagnes agricoles, la plus grande concentration ayant été atteinte en août au moment où tous les agriculteurs commencent ou finissent de semer…. La plupart des sujets témoins ont été moins exposés car ils étaient malades au cours des semailles." (UNEP/FAO/PIC/ICRC.3/17/Add.3, annexe II, section 6, troisième paragraphe).

Les incidents signalés étaient limités à la région de Kolda au Sénégal. Les préparations n'ayant pas été également distribuées dans la région, en certains endroits les individus n'y ont pas été exposés de sorte qu'il n'a été fait état d'aucun incident en ces endroits. La région de Kolda est celle pour laquelle on a indiqué un accroissement de la production d'arachide du fait de la nouvelle politique agricole adoptée et du recours à l'agriculture intensive. Cet accroissement de la production est liée à une augmentation de la consommation de pesticides. On a indiqué que l'augmentation de la production d'arachide s'est accompagnée d'un doublement, voir même d'un triplement, des quantités de pesticides consommées par les agriculteurs (se reporter à la section 5.4.3 du document susmentionné).

Il a été confirmé que les 22 rapports consacrés aux incidents examinés par le Comité faisaient exclusivement état de l'exposition aux préparations SPINOX/GRANOX. De plus, un représentant du réseau PAN Africa a confirmé que le SPINOX T et le GRANOX TBC étaient les seules préparations pesticides auxquelles les agriculteurs de la région pouvaient avoir directement accès. On a estimé que cette information renforçait le lien existant entre l'exposition à ces préparations et les effets observés.

Tout en admettant que certaines des données dont disposait le Comité pouvaient être sujettes à caution, on a été d'avis que l'ensemble des éléments de preuve disponibles indiquait clairement que l'emploi de ces préparations conformément aux pratiques en usage et agréées au Sénégal étaient à l'origine des incidents rapportés.

b) Intérêt que présentent de tels incidents pour les autres Etats dont les conditions climatiques et les modalités d'emploi des préparations sont similaires

On a convenu que les renseignements sur les incidents rapportés et les préparations présentaient un intérêt pour d'autres Parties notamment celles dont les conditions climatiques, le degré de sensibilisation des ouvriers agricoles et les pratiques culturales utilisées pour produire des arachides étaient similaires.

c) Existence de restrictions concernant la manipulation ou l'application à l'aide de techniques qui ne sont ni convenablement ni largement utilisées dans des Etats ne disposant pas de l'infrastructure nécessaire à cet effet.

On ne dispose pas de renseignements sur les restrictions dont serait assorti l'emploi de ces préparations. Toutefois, la plupart des préparations de carbofurane sont réservées au personnel formé portant des protections appropriées (bottes imperméables, combinaisons propres, gants et masques respiratoires ou autres moyens conçus pour réduire le plus possible l'exposition de l'utilisateur comme par exemple des cabines closes ou des systèmes hermétiques de mélange, de chargement et d'application). On a également noté que 25 pays et la Communauté européenne n'avaient approuvé aucune préparation de carbofurane en poudre faute d'avoir obtenu les renseignements demandés sur ces préparations.

L'on convenait que les techniques et technologies jugées nécessaires pour réduire l'exposition à des niveaux acceptables dans les pays développés pourraient ne pas être disponibles ni applicables dans les pays en développement qui ne disposent pas de l'infrastructure nécessaire à cet effet et dont le climat est chaud et humide.

d) Importante corrélation entre les effets rapportés et la quantité de pesticide utilisée

On a constaté que les effets rapportés, dont la mort d'individus, étaient d'autant plus fréquents dans la région que les préparations étaient plus fréquemment utilisées.

e) L'abus intentionnel n'est pas en soi une raison suffisante pour qu'une préparation soit soumise à la procédure PIC provisoire

Les incidents rapportés n'avaient pas pour origine l'abus intentionnel des préparations mais survenaient lorsque celles-ci étaient utilisées conformément aux pratiques en vigueur ou admises au Sénégal.

Annexe II Informations relatives aux accidents signalés provenant des rapports d'accident

2. Le Secrétariat a reçu du Sénégal deux propositions dont il a été vérifié qu'elles remplissaient les exigences de la partie 1 de l'Annexe IV. Les propositions originales étaient étayées par 89 formulaires de rapport d'accident mettant en jeu des pesticides (Partie B des propositions) au total. Le Secrétariat a jugé que 22 des 89 formulaires soumis étaient complets et concernaient des accidents reflétant l'utilisation des deux formulations identifiées par les étiquettes présentées. A partir de ces 22 formulaires, on a préparé deux résumés, qui ont été diffusés dans la Circulaire PIC XIV (12 décembre 2001). La présente annexe contient une traduction en anglais d'un résumé des éléments clés figurant dans les 22 formulaires d'accident soumis, pris en compte par le Comité provisoire d'étude des produits chimiques lors de sa troisième session.

PARTIE B – FORMULAIRE DE RAPPORT D'ACCIDENT FAISANT INTERVENIR DES PESTICIDES

I. Identité du produit : *formulation utilisée lors de l'accident*

1. **Nom de la formulation :** ***Granox TBC (10 cas)*.**
2. Nom du ou des composants actifs dans la formulation : *Thirame + Bénomyl + Carbofuran.*
3. Proportion des différents composants actifs dans la formulation : *Thirame 15 % + Bénomyl 7 %+ Carbofuran 10 %*
4. Appellation commerciale et nom du fabriquant, si ces informations sont disponibles : *Granox TBC (fabricant : Senchim AG).*
5. Type de formulation : *poudre pour poudrages (PP).*
6. Joindre une copie de la ou des étiquettes, si cet élément est disponible : *si on dispose d'étiquettes, des informations détaillées figurent dans la partie 3 du document d'orientation des décisions.*

II. Description de l'accident : *comment la formulation était-elle utilisée.*

7. Date de l'accident : *de juillet à septembre 2000, avec un pic en août.*
8. Lieu de l'accident : *districts de Kolda et de Sedhiou au Sénégal*
9. Sexe : *10 hommes* Age : *22 à 60 ans*
10. Principale activité au moment de l'exposition : *traitement des graines d'arachide.*
11. Port d'un vêtement de protection pendant l'application : *dans aucun des 10 cas*
12. Informations sur la façon dont le produit a été utilisé : *champ/jardin pour l'ensemble des 10 cas.*

    Recenser les animaux/cultures/produits entreposés faisant l'objet du traitement, si cette information est pertinente : *arachides*

    Méthode d'application : *manuellement dans 9 cas et procédure inconnue dans 1 cas.*

    Taux d'application (ou schémas d'utilisation, par exemple l/ha) :
    - *une application en tant que traitement des semences et une application lors des semis dans 9/10 des cas*
    - *une application en tant que traitement des semences dans 1/10 des cas.*

Durée de la période d'exposition :

- *Traitement des semences 0,5 à 3 h pour la totalité des 10 cas*
- *semis 3 à 4 demi-journées : 6/10 des cas*
  3 à 4 jours : 3/10 des cas
  7 à 8 jours : 1/10 des cas

Quantité/niveau de l'exposition potentielle :

- *1 à 2 sacs : 4/10 des cas*
- *3 sacs ou plus : 6/10 des cas*

Les victimes ont-elles été exposées au produit tel qu'acheté ? *Oui, dans la totalité des 10 cas.*

Avait-on mélangé plus d'un pesticide dans le mélange à appliquer ? *Dans la totalité des 10 cas, on avait utilisé une formulation unique, contenant les trois composants actifs (thirame, bénomyl, carbofuran).*

13. Au cas où plus d'une formulation de pesticide/plus d'un composant actif auraient été utilisés en même temps, veuillez répondre aux points i) à iv) ci-dessous, pour chaque formulation/composant actif.

i) le pesticide se trouvait-il dans son récipient de départ ? *oui, dans la totalité des 10 cas*

ii) Disposait-on de l'étiquette ? *oui, dans la totalité des 10 cas*
Si la réponse est oui, les individus exposés étaient-ils capables de la lire et de la comprendre ? n*on, dans la totalité des 10 cas*

iii) L'étiquette prévoit-elle l'emploi signalé ? *oui, dans la totalité des 10 cas*

iv) L'accident signalé est-il typique de la façon dont la formulation est généralement utilisée ? *oui, dans la totalité des 10 cas*

14. Conditions climatiques dans lesquelles s'est produit l'accident : *chaudes et humides dans la totalité des 10 cas*

15. Y avait-il d'autres individus impliqués dans le même accident *oui, dans la totalité des 10 cas.*

16. Ajouter ici toute autre information.

III. Description des effets indésirables :

17. Réaction des individus :

On a enregistré trois décès, les individus présentant trois ou plus des symptômes suivants : Dyspnée, douleurs thoraciques, tachycardie, toux, rhinite, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, ictère (jaunisse), fatigue, œdème, chaleur au niveau de la poitrine et de l'abdomen, modification de l'urine (non spécifiée), état vertigineux, fièvre, hallucinations.

18. Voie d'exposition :

- *Bouche, peau, inhalation (6 cas)*
- *Peau, inhalation (2 cas)*
- *Bouche, peau, inhalation, yeux (2 cas)*

19. Combien de temps après le début de la manipulation de la formulation les effets indésirables ont-ils été observés ? *:

- *Quelques heures : 1/10 des cas*
- *3 jours : 1/10 des cas*
- *2,5 à 3,5 mois après le début de la manipulation des pesticides : 8/10 des cas*

**Le Comité provisoire d'étude des produits chimiques a considéré que le temps écoulé depuis le début de la manipulation du pesticide n'était pas toujours égal au temps écoulé entre la dernière exposition et l'observation des effets indésirables.*

IV. Prise en charge :

20. Administration d'un traitement : *Non dans 1 cas Oui dans 7 cas non indiqué dans 2 cas*
Administration des premiers secours : *Non dans 1 cas Oui dans 3 cas non indiqué dans 6 cas*
Hospitalisation: *Non dans 7 cas Oui dans 2 cas non indiqué dans 1 cas*

PARTIE B – FORMULAIRE DE RAPPORT D'ACCIDENT METTANT EN CAUSE DES PESTICIDES

I. Identité du produit : *formulation utilisée lors de l'accident*

1. **Nom de la formulation : *Spinox T (12 cas).***
2. Nom du ou des composants actifs présents dans la formulation : *Thirame + Bénomyl + Carbofuran*.
3. Proportion de chacun des composants actifs dans la formulation : *Thirame 15 %, Bénomyl 7 %, Carbofuran 10 %*
4. Appellation commerciale et nom du fabricant, si ces informations sont disponibles : *Spinox T (producteur : SPIA).*
5. Type de formulation : *poudre pour poudrages (PP).*
6. Joindre une copie de la ou des étiquettes, si cet élément est disponible : *si les étiquettes sont disponibles, des informations détaillées figurent dans la partie 3 du document d'orientation des décisions.*

II. Description de l'accident : *comment la formulation était-elle utilisée.*

7. Date de l'accident : *un cas en février, un cas en avril et les autres cas de juin à septembre 2000, avec un pic en août.*
8. Lieu de l'accident : *districts de Kolda et de Sedhiou au Sénégal*
9. Sexe : *10 hommes, 1 femme et 1 personne de sexe inconnu* *Age* : *19 à 48 ans.*
10. Principale activité au moment de l'exposition : *traitement des graines d'arachide*.
11. Port d'un vêtement de protection pendant l'application : *dans aucun des 12 cas*
12. Information sur la façon dont le produit était utilisé : *champ/jardin dans la totalité des* 12 cas

Recenser les animaux/cultures/produits entreposés, faisant l'objet du traitement, si cette information est pertinente : *arachides*

Méthode d'application : *manuellement dans 11 cas et procédure inconnue dans 1 cas.*

Taux d'application (ou schémas d'application, par exemple l/ha) :

- *une application en tant que traitement des semences et une autre lors des semis dans 6/12 des cas*
- *2 à 3 applications au total pour le traitement des semences et/ou lors des semis dans 5/12 des cas*
- *plus de 3 applications au total pour le traitement des semences et les semis dans 1/12 des cas*

Durée de la période d'exposition :

- *traitement des semences : 0,5 à 3 heures dans 9/12 des cas*
- *semis : 2 à 5 demi-journées dans 7/12 des cas*
  3 à 4,5 jours dans 2/12 des cas
- *non spécifiée : 3 jours dans 1/12 des cas*
  4 à 5 heures sur 3 à 4 jours dans 2/12 des cas

Quantité/niveau de l'exposition potentielle :

- *1 à 2 sacs : 6/12 des cas*
- *3 sacs ou plus : 5/12 des cas*
- *inconnu : 1/12 des cas*

Les victimes ont-elles été exposées au produit tel qu'acheté ? *Oui dans la totalité des 12 cas*

Avait-on mélangé plus d'un pesticide dans le mélange à appliquer ? *dans la totalité des 12 cas, on avait utilisé une formulation unique, contenant les trois composants actifs (thirame, bénomyl, carbofuran).*

3. Au cas où plus d'une formulation de pesticide/plus d'un composant actif auraient été utilisés en même temps, veuillez répondre aux points i) à iv) ci-dessous pour chaque formulation/composant actif.
   i) Le pesticide se trouvait-il dans son récipient d'origine ? *Oui dans la totalité des 12 cas*

   ii) L'étiquette était-elle disponible ? *Oui dans la totalité des 12 cas*
   Dans l'affirmative, l'individu exposé était-il capable de la lire et De la comprendre ? *Non dans 11 cas*

   iii) L'étiquette prévoit-elle l'emploi rapporté ? *Oui dans 11 cas*

   iv) L'accident est-il typique de la façon dont la formulation est généralement utilisée ? *Oui dans la totalité des 12 cas*

14. Conditions climatiques dans lesquelles s'est produit l'accident : *chaudes et humides dans la totalité des 12 cas*
15. Y avait-il d'autres individus impliqués dans le même accident ? *Oui dans la totalité des 12 cas.*
16. Ajouter ici toute autre information.

III. Description des effets indésirables :

17. Réaction des individus :

    On a enregistré deux décès, les individus présentant trois ou plus des symptômes suivants : fièvre, dyspnée, œdème, tachycardie, toux, rhinite, douleurs abdominales, modification de l'urine (non spécifiée), frissons, douleurs thoraciques, état vertigineux, insomnie, diarrhée, anorexie, gastralgies, douleur dans le bras gauche, vomissements, fatigue.

18. Voie d'exposition :
    - *bouche, peau, inhalation (7 cas)*
    - *peau, inhalation (4 cas)*
    - *bouche, inhalation (1 cas)*
19. Combien de temps après le début de la manipulation de la formulation les effets indésirables ont-ils été observés ?
    - *2 jours : 1/12 des cas*
    - *1 à 4 semaines : 2/12 des cas*
    - *1 à 2 mois : 4/12 des cas*
    - *3 à 4 mois : 5/12 des cas*

**Le Comité provisoire d'étude des produits chimiques a considéré que le temps écoulé depuis le début de la manipulation du pesticide n'était pas toujours égal au temps écoulé entre la dernière exposition et l'observation des effets indésirables.*

IV. Prise en charge :				
20.	Administration d'un traitement :	*Non dans 1 cas*	*Oui dans 9 cas*	*non indiqué dans 2 cas*
	Administration des premiers secours :	*Non dans 1 cas*	*Oui dans 2 cas*	*non indiqué dans 9 cas*
	Hospitalisation :	*Non dans 7 cas*	*Oui dans 2 cas*	*non indiqué dans 3 cas*

Pour plus d'information, l'Autorité nationale désignée pour le Sénégal est :

Monsieur le Directeur
Direction de l'Environnement
Ministère de l'Environnement et de la Protection de la Nature
Dakar, BP 6557
23, Rue Calmette
e-mail Sow@metissacana.sn
Fax +221 8 22 62 12
Télex 3248 COMIDES SG

Annexe III Fiche d’information sur les pesticides

FICHES FAO/OMS D’INFORMATION SUR LES PESTICIDES No. 87

BENOMYL

La parution d’une fiche d’information sur un pesticide particulier n’implique pas que ce pesticide soit approuvé par l’OMS et la FAO pour quelque utilisation que ce soit, ni que ces organisations en excluent l’usage à d’autres fins qui ne seraient pas indiquées. L’OMS et la FAO estiment exactes les informations fournies, mais déclinent toute responsabilité quant aux erreurs ou omissions éventuelles et à toutes leurs conséquences.

CLASSIFICATION :
Usage principal : Fongicide
Autres usages : Acaricide, ovicide pour les acariens
Groupe chimique : Benzimidazolecarbamate

1.0 RENSEIGNEMENTS GENERAUX

1.1 NOM COMMUN: Bénomyl (ISO)

1.1.1 Identité:
Nom chimique IUCPA : 1-[(butylamino)carbonyl]-1H- benzimidazol-2-yl-carbamate
Nom CAS : Carbamic acid, [1-(butylamino)carbonyl]- 1H-benzimidazol-2-yl]-, methyl ester.
CAS registry number: 17804-35-2
No. RTECS : DD6475000
Formule brute : $C_{14}H_{18}N_4O_3$
Mass moléculaire relative : 290.3
Formule développée :

Synonymes et noms commerciaux: Bentale^{R}; Tersan^{R}; Fungicide 1991; 1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazolecarbamate de méthyle.

1.2 DESCRIPTION GENERALE : Le bénomyl est un fongicide du groupe des benzimidazolecarbamates à large spectre, doté de propriétés systémiques. Sa toxicité aiguë est faible et rien ne montre qu’il s’accumule. Il n’est que légèrement irritant pour la peau et les yeux, mais il provoque une sensibilisation cutanée. Des effets foetotoxiques et tératogènes ont été observés chez l’animal de laboratoire après administration de fortes doses par gavage, mais non après exposition par voie alimentaire. Chez l’animal de laboratoire, une exposition par inhalation et par voie orale réduisait la spermatogenèse.

1.3 PROPRIETES

1.3.1 Propriétés physiques : Solide cristallin inodore, brun clair, qui se décompose à l40^{0}C juste après la fusion. Le bénomyl technique est pur à plus de 98 % (p/p).

1.3.2 Solubilité : Solubilité dans l'eau 3,6 mg/l à 25^{0}C et pH 5. Soluble dans plusieurs solvants organiques, notamment l'heptane et le chloroforme (respectivement, 40 et 9,4 g/100 g de solvant à 250ºC).

1.3.3 Stabilité : Rapidement hydrolysé en solution aqueuse diluée et dans le sol, en isocyanate de butyle et en méthyl-2-benzimidazole carbamate (carbendazime), un fongicide. Décomposé par les acides et alcalis forts. Stable à la lumière.

1.3.4 Tension de vapeur : Négligeable (moins de 5 x l0^{-6} Pa).

1.4 AGRICULTURE, HORTICULTURE ET SYLVICULTURE

1.4.1 Formulations courantes : Poudre mouillable (50 %) et dispersion dans l'huile (50 %). En association avec d'autres pesticides sous forme de poudre mouillable (10-50 %) ou de poudre (6 %).

1.4.2 Espèces cibles : Efficace contre une vaste gamme de maladies fongiques des fruits, fruits secs, légumes, cultures de plein champ, gazon et plantes d'ornement. Efficaces contre l'oïdium, la tavelure du pommier et la pourriture grise. Egalement efficace contre les acariens.

1.4.3 Utilisation : Efficace comme fongicide systémique de prérécolte, et comme traitement après récolte par trempage ou à sec pour la protection des fruits, des semences et des légumes stockés. Compatible en mélange avec les pesticides non alcalins.

1.4.4 Effets non intentionnels : Toxique pour les poissons et pour les lombrics.

1.5 UTILISATION EN SANTE PUBLIQUE : Aucun usage recommandé

1.6 USAGE DOMESTIQUE :

1.6.1 Formulations courantes : Poudre mouillable (50 %), poudre mouillable (2 %) en association avec d'autres pesticides.

1.6.2 Espèces cibles : Oïdium, botrytis, fusariose, tache noire et pourriture.

1.6.3 Utilisation : En pulvérisation sur les plantes d'ornement, les fruits, les arbres et les pelouses. Respecter le mode d'emploi et les intervalles entre applications spécifiés par le fabricant.

2.0 TOXICOLOGIE ET RISQUES

2.1 TOXICOLOGIE - MAMMIFERES

2.1.1 Voies d'absorption : Le bénomyl est facilement absorbé après exposition par voie orale et par inhalation, mais beaucoup moins après exposition cutanée.

2.1.2 Mode d'action : Le bénomyl et son principal métabolite, le carbendazime, se lie aux microtubules, structure essentielle de toutes les cellules, dont il interfère avec les fonctions (division cellulaire, transports intracellulaires, etc.). On pense que la toxicité sélective du bénomyl est due à son affinité plus importante pour les microtubules fongiques que pour les microtubules des mammifères.

2.1.3 Produits d'excrétion : Le bénomyl est presque totalement transformé et excrété dans l'urine sous forme de méthyl(5-hydroxy-lH-benzimadozol-2-yl)-carbamate (5-HBC) et dans une moindre mesure sous forme de carbendazime. Le 5-HBC est le principal métabolite retrouvé dans le lait.

2.1.4 Toxicité, dose unique (produit technique) :
DL_{50} orale Rat (M,F) ≥10 000 mg/kg p.c.. (dans l'huile d'arachide) Rat (M,F) ≥ 10 000 mg/kg p.c. (suspension aqueuse de Benlate[R] 53 % m.a.)

DL_{50} cutanée Lapin (M,F) 10 000 mg/kg p.c. (p.m. à 50 %)

CL_{50} par inhalation - exposition de 4 heures Rat> 4,01 mg/l (p.m. à 50 %) Chien > 1,65 mg/l (p.m. à 50 %). L'administration orale de bénomyl à des rats et l'exposition de chiens par inhalation ont provoqué une toxicité au niveau des testicules. Les doses étaient > 100 mg/kg pour l'exposition orale et de 1,65 mg/l pour l'exposition par inhalation.

Irritation primaire : Un érythème léger a été observé après application cutanée d'une suspension aqueuse de bénomyl à 25 % sur la peau rasée de cobayes. Une irritation légère de la conjonctive a été observée chez le lapin après instillation de 10 mg d'une formulation en poudre sèche (5 mg m.a.) ou de 0,1 ml d'une suspension dans l'huile (10 mg m.a.).

2.1.5 Toxicité, doses répétées :
Orale : Des études par gavage chez des rats de divers âges ont montré que le bénomyl (≥ mg/kg par jour pendant 10 jours et ≥ 45 mg/kg par jour pendant environ 80 jours) provoquait une diminution du nombre de spermatozoïdes et diverses lésions histopathologiques des testicules et de l'épididyme, indiquant une perturbation de l'ensemble des stades de la spermatogenèse.

Inhalation L'exposition nasale de rats à du bénomyl (6 h/jour pendant 90 jours) a provoqué une dégénérescence de l'épithélium olfactif aux doses ≥ 50 mg de bénomyl/m^3.

Cutanée : L'exposition cutanée de lapins à une formulation de bénomyl à 50 % équivalant à 1000 mg/kg (6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 3 semaines) a provoqué un érythème léger et une desquamation modérée aux points d'application. L'examen microscopique a montré une toxicité au niveau du testicule (dégénérescence des éléments de la spermatogenèse). Le bénomyl a provoqué une sensibilisation chez le cobaye.

Accumulation du composé : Aucun signe d'une accumulation de résidus n'a été observé clans les tissus d'animaux de laboratoire et domestiques.

Effets cumulatifs : Aucune preuve d'effets cumulatifs n'a été observée chez des rats après administration par gavage, par voie alimentaire ou par inhalation.

2.1.6 Etudes d'alimentation :
A court terme : Aucun signe de toxicité n'a observé chez des rats après administration pendant 90 jours de bénomyl à raison de doses allant jusqu'à 2500 mg/kg d'aliments. Lors d'une étude de 90 jours, des chiens beagle ont reçu une alimentation contenant 0,100, 500 et 2500 mg/kg de bénomyl (jusqu'à 84 mg/kg p.c. par jour). Des modifications mineures des paramètres de chimie clinique et quelques lésions histopathologiques, observées uniquement à la dose la plus élevée, n'étaient probablement pas dues au bénomy1.

A long terme : L'administration à des rats d'un régime alimentaire contenant jusqu'à 2500 mg de bénomyl par kg pendant deux ans a été sans effet sur la croissance, la chimie clinique, l'hématologie ou l'histopathologie.

Aucun effet indésirable sur les paramètres de chimie clinique ou les indices hématologiques n'a été observé chez des souris CD-1 mâles et femelles ayant reçu pendant deux ans un régime contenant jusqu'à 5000 mg/kg de bénomyl. Des modifications liées au composé ont été observées au niveau du poids absolu relatif du foie chez les mâles (à la dose la plus élevée) et chez les femelles (jusqu'à 1500 mg/kg). Chez les mâles, on a observé une diminution du poids des testicules et une dégénérescence testiculaire à la dose la plus élevée.

2.1.7 Etudes toxicologiques supplémentaires :
Cancérogénicité : Des rats ont reçu pendant deux ans un régime alimentaire contenant jusqu'à 2500 mg de bénomyl par kg; aucun effet oncogène n'a été décelé. Des souris ont été exposées pendant deux ans un régime alimentaire contenant 0, 500, 1500 et 5000 mg de bénomyl par kg. L'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les femelles était augmentée en fonction de la dose. Chez les mâles, le nombre d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires était sensiblement augmentés aux doses de 500 et 1500 mg/kg mais non à la dose de 5000 mg/kg. Le nombre accru de carcinomes alvéolaires du poumon chez les mâles se situait clans les valeurs témoins historiques.

Tératogénicité : Une étude par gavage chez la souris (0, 50, 100 et 200 mg/kg par jour du 7e au 17e jour de la gestation) a eu des effets tératogènes à toutes les doses. Les anomalies consistaient en exencéphalie, hydrocéphalie, fente palatine, hydronéphrose, polydactylie, oligodactylie, hernie ombilicale, côtes soudées, vertèbres soudées et queue courte et crépue. On a également observé une tératogénicité lors d'une étude par gavage chez le rat (0, 3, 10, 30, 62,5 et 125 mg/kg par jour du 7e au 16e jour de la gestation). Les malformations consistaient en microphtalmie, anophtalmie et hydrocépha1ie. La dose sans effet était de 30 mg/kg de bénomy1. Lors d'une autre étude chez le rat, la dose sans effet pour des effets tératogènes analogues était de 31,2 mg/kg. Lors d'une étude chez le rat destinée à évaluer les effets de faibles doses de bénomy1 sur le développement des jeunes, le composé a été administré par gavage à raison de 0,15,6 et 31,2 mg/kg par jour du 7e jour de la gestation au 15e jour de l'allaitement. Aucun effet tératogène n'a été observé mais chez les mâles ayant reçu 31,2 mg/kg, on a observe une baisse significative du poids des testicules. Une autre étude par gavage chez le rat a montré des effets tératogènes analogues chez des animaux soumis à 62,4 mg/kg par jour du 7e au 21e jour de la gestation. L'incidence de ces effets augmentait lorsque l'administration du composé était associée à un régime alimentaire semi-purifié, pauvre en protéines. Avec ce même régime, on a également observé certaines malformations (principalement une hydrocéphalie) à la dose la plus faible.

Reproduction : Aucun effet indésirable n'a été observé lors d'une étude de reproduction portant sur trois générations chez des rats ChR-CD ayant reçu du bénomyl à raison de 2500 mg/kg d'aliments (dose maximale administrée). L'exposition prépubertaire de rats Sprague-Dawley à 10 doses quotidiennes, administrées par gavage, de 200 mg de bénomyl technique par kg de poids corporel dans l'huile était sans effet sur le début de la puberté ni sur la numération des spermatozoïdes à l'époque du traitement. Toutefois, celui-ci entraînait chez des rats adultes une baisse de la numération totale des spermatozoïdes dans l'épididyme et le canal déférent aux doses de 200 ou 400 mg par kg de poids corporel par jour. A La dose la plus élevée, le poids des testicules était maintenu mais on observait une hypospermatogenèse. L'administration de bénomyl dans l'alimentation à raison de 1, 6,3 ou 203 mg/kg d'aliments pendant 70 jours était sans effet sur le comportement reproducteur de rats Wistar adultes. A la dose La plus forte, on a observé une baisse de la concentration de spermatozoïdes dans l'éjaculât et à toutes les doses une baisse du poids des testicules. Ces deux effets étaient réversib1es sur une période de 70 jours suivant le traitement. On a observé une réduction permanente de la taille des testicules et des glandes annexes chez des descendants âgés de 100 jours de rats Wistar ayant reçu 31,2 mg de bénomyl par kg de poids corporel par jour du 7e jour de la gestation au 15e jour de l'allaitement. On a observé une baisse de l'activité spermatogène chez des rats après exposition aiguë par inhalation, ou exposition aiguë et subchronique par voie orale, et chez des chiens après une exposition unique par inhalation durant quatre heures (voir section 2.1.4).

Mutagénicité : Lors d'une étude de létalité dominante, l'administration de bénomyl à raison de 203 mg par kg d'aliments pendant 46 à 53 jours à des rats Wistar, ou de 2500 mg par kg d'aliments pendant 7 jours à des rats ChR-CD ne provoquait pas de mutations. L'administration intrapéritonéale de 1000 mg de bénomy1 par kg de poids corporel à des rats provoquait un arrêt de la mitose dans les cellules de la moelle osseuse dans les quatre heures suivant l'administration. Le sérum de ces rats, recueilli 30 minutes après l'administration, était cytotoxique *in vitro* pour des lignées cellulaires de mammifères. Des doses de 1000 mg par kg de poids corporel administrées par voie orale étaient sans effet sur la moelle osseuse, et le sérum n'était que faiblement cytotoxique. Le bénomyl n'était pas mutagène chez *Escherichia coli* WP2 hcr, chez *Salmoneile typhimurium*, ni lors d'études de conversion génique au cours de la mitose chez *Saceharomyces cerevisiae*, mais était un poison du fuseau chez *Aspergillus nidulans*.

2.2 TOXICOLOGIE -HOMME

2.2.1 Voie d'absorption : Pas de données spécifiques publiées, mais d'après les données obtenues chez l'animal, le compose subirait une absorption rapide à partir du tractus gastro-intestinal et après inhalation. Le bénomyl n'est probablement absorbé que lentement à partir de la peau intacte.

2.2.2 Doses dangereuses :
Dose unique : Pas de renseignements publiés.
Doses répétées : Pas de renseignements publiés.

2.2.3 Observations faites sur des travailleurs soumis à une exposition professionnelle : On ne connaît aucun cas documents d'intoxication accidentelle chez des travailleurs agricoles ou forestiers. Chez certains ouvriers agricoles, le bénomyl a provoqué une dermatite de contact et une sensibilisation cutanée. Des cas de sensibilisation croisée entre le bénomyl et d'autres pesticides comme le diazinon, le daconil, le saturon et le 2-bordeaux ont été signalés. Les paramètres hématologiques des travailleurs employés clans la fabrication du bénomyl ne différaient pas de ceux d'un groupe de travailleurs témoins. Des travailleurs exposés au bénomyl pendant 1 à 95 mois au cours de sa fabrication ont fait l'objet d'investigations sur la fonction reproductive. Aucune baisse de fécondité n'a été observée, les taux de naissance étant généralement supérieurs à ceux des populations témoins.

2.2.4 Observations faites sur la population générale : Pas de données publiées. Si les bonnes pratiques agricoles sont respectées, le public ne doit pas être exposé à des quantités dangereuses de bénomyl.

2.2.5 Observations faites sur des volontaires : Pas de données publiées.

2.2.6 Accidents signalés : Aucun.

2.3 TOXICITE - AUTRES ESPECES

2.3.1 **Poissons :**

CL_{50} (96 heures) **:**	Carpe	7,5 mg/I
	Tête de boule (Fathead minnow)	2,2 mg/I
	Branchie bleue (Bluegill)	1,3 mg/I
	Truite arc-en-ciel	0,17 mg/I
	Barbotte noire (Channel catfish)	0,031 mg/I

2.3.2 **Oiseaux :**

CL_{50} (5 jours) : Canard colvert >10 000 mg/kg d'aliments
Colin de Virginie > 10000 mg/kg d'aliments

Chez des poules Leghorn ayant reçu pendant 28 jours une alimentation contenant 25 mg de bénomyl par kg (Benlate[R] en poudre mouillable à 50 %), on n'a observe aucune modification de la prise de poids, de la consommation alimentaire ni de la production d'œufs. Aucun résidu n'a été trouvé clans les graisses ni clans la chair. On a trouvé une faible concentration du métabolite méthyl-5 hydroxy pendant l'exposition, mais non 7 jours après l'arrêt de celle-ci.

2.3.3 Insectes utiles :

Le bénomyl n'est pas toxique pour les abeilles.

2.3.4 Autres espèces :

CL_{50} : *Daphnia magna* 0,64 mg/l

L'exposition de lombrics à des résidus ou des suspensions de bénomyl peut avoir un effet létal différé. De faibles concentrations appliquées sur le feuillage peuvent empêcher le lombric de s'alimenter. On a noté une réduction des populations de lombrics clans des vergers traités par le bénomyl.

3.0 A L'USAGE DES AUTORITES CHARGEES DU CONTROLE -RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA REGLEMENTATION

3.1 DELIVRANCE [Pour la définition des classes, voir "Introduction aux fiches d'information"] Toutes formulations liquides ~ 50 % ou moins et toutes formulations solides - Classe 5

3.2 TRANSPORT ET STOCKAGE

Formulations de classe 5 : Doivent être transportées et stockées dans des récipients étanches, clairement étiquetés, hors de la portée des enfants et à l'écart des denrées alimentaires et des boissons.

3.3. MANIPULATION

Formulations de classe 5 **:** Pour manipuler de grandes quantités de formulations solides (sacs de 2 kg ou plus), on devra porter un masque et un vêtement protecteur (voir sections 4.1.3 - 4.1.4). Pour manipuler de petites quantités et des formulations liquides, aucune précaution autre que celles qu'implique la manipulation de tout produit chimique n'est nécessaire.

3.4 ELIMINATION ET/OU DECONTAMINATION DES RECIPIENTS

La décontamination des récipients est probablement peu commode en raison de la faible solubilité du bénomyl clans l'eau. Les récipients doivent être éliminés d'une façon approuvée. On veillera à éviter toute contamination des eaux souterraines.

3.5 SELECTION, FORMATION ET SURVEILLANCE MEDICALE DES TRAVAILLEURS

Formulations de classe 5 : Il est indispensable d'informer les travailleurs de la nécessité d'éviter au maximum tout contact avec le composé, du fait de ses effets sensibilisants.

3.6 REGLEMENTATION COMPLEMENTAIRE EN CAS D'EPANDAGE PAR AERONEF

Toutes formulations : Normalement, le bénomyl n'est pas applique par aéronef. Le cas échéant, les pilotes et chargeurs devront avoir reçu une formation spéciale portant sur les méthodes d'application. Tous les ouvriers devront porter un masque protecteur, une combinaison et des gants imperméables.

3.7 ETIQUETAGE Formulations de classe 5 - Avertissement minimal. Cette formulation contient du bénomyl, un fongicide toxique par ingestion ou par inhalation de poudre. Tenir hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie, et à l'écart des denrées alimentaires et des aliments pour animaux.

3.8 RESIDUS DANS LES DENREES ALIMENTAIRES La réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides a recommandé des limites maximales de résidus dans divers produits agricoles et denrées alimentaires. En 1983, une dose journalière admissible (DJA) a été fixée à 0-0,02 mg de bénomyl par kg de poids corporel.

4.0 PREVENTION DE L'INTOXICATION CHEZ L'HOMME ET PREMIERS SOINS

4.1 PRECAUTIONS A PRENDRE LORS DE L'UTILISATION DU COMPOSE

4.1.1 Généralités : Le bénomyl est un fongicide du groupe des benzimidazolecarbamates. Sa toxicité aiguë est faible, mais il peut provoquer une sensibilisation.

4.1.2 Fabrication et formulation : TLV 10 mg/m^3. Les poussières devront être éliminées, si possible par des moyens mécaniques. Les ouvriers devront porter des vêtements protecteurs et un masque respiratoire.

4.1.3 Ouvriers mélangeurs et applicateurs : Pour manipuler les formulations en poudre, on devra porter un masque protecteur léger. Lors de la manipulation de toutes les formulations, on portera une combinaison propre et des gants afin d'empêcher toute contamination de la peau. En ouvrant le récipient et en procédant au mélange, on veillera à éviter tout contact du composé avec la bouche et les yeux. En l'absence de mélangeur mécanique, le mélange devra toujours être fait avec une palette de longueur appropriée. L'ouvrier applicateur devra éviter de travailler dans le brouillard de pesticide et éviter tout contact du compose avec la bouche. Toute éclaboussure sur la peau ou dans les yeux devra être lavée immédiatement à grande eau. Avant de manger, de boire ou de fumer, on se lavera les mains et tous autres endroits exposés.

4.1.4 Autres travailleurs associés à la manipulation du pesticide : Les personnes exposées au bénomyl et associées à son application devront porter un vêtement protecteur et observer les précautions décrites sous 4.1.3 (ouvriers mélangeurs et applicateurs).

4.1.5 Autres personnes susceptibles d'être affectées : Si les précautions indiquées sous 4.2 sont observées, aucune autre personne ne devrait être exposée à des quantités dangereuses de bénomyl.

4.2 PENETRATION DANS LES ZONES TRAITEES

Il n'est pas nécessaire d'interdire la pénétration dans les zones traitées.

4.3 DECONTAMINATION DES RECIPIENTS ET NEUTRALISATION DU PRODUIT REPANDU Le bénomyl restant dans les récipients devra être vidé dans une fosse profonde (>0,5 m); on veillera à éviter toute contamination des eaux souterraines. Les éclaboussures de formulations liquides devront être épongées avec du tissu absorbant que l'on brûlera ou enfouira comme indiqué ci-dessus ainsi que les résidus de poudre. On veillera à éviter toute contamination des eaux souterraines. On nettoiera les endroits contaminés avec un détergent et on rincera à grande

4.4 PREMIERS SOINS

4.4.1 Symptômes précoces d'intoxication : Pas de renseignements.

4.4.2 Traitement ayant examen du sujet par un médecin. si ces symptômes apparaissent à la suite d'une exposition : Le sujet doit immédiatement arrêter son travail, enlever les vêtements contaminés, laver la peau contaminée à l'eau et au savon et rincer à grande eau. En cas de projection dans les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

5.0 A L'USAGE DU PERSONNEL MEDICAL ET DE LABORATOIRE

5.1 DIAGNOSTIC ET TRA1TEMENT DES INTOXICATIONS

5.1.1 Généralités : Le bénomyl est un fongicide du groupe des benzimidazolecarbamates de faible toxicité aiguë. Il a été démontré chez l'animal qu'a fortes doses, il est tératogène et provoque des altérations testiculaires.

5.1.2 Signes et symptômes : Aucun cas d'intoxication humaine n'a été signalé.

5.1.3 Examens de laboratoire : Aucune épreuve de mesure de l'exposition chez l'homme n'a été rapportée.

5.1.4 Traitement : Le traitement est symptomatique car il n'existe pas d'antidote spécifique. En cas de contamination cutanée, la région exposée devra être lavée à l'eau et au savon. En cas de projection clans les yeux, layer abondamment avec du soluté isotonique ou de l'eau.

5.1.5 Pronostic : Inconnu.

5.1.6 Références à des cas déjà signalés : Néant

5.2 EPREUVES DE SURVEILLANCE: Il n'existe pas de techniques de terrain facilement utilisables pour déterminer le degré d'exposition.

5.3 METHODES DE LABORATOIRE

5.3.1 Recherche et dosage du composé et de ses résidus : Les méthodes de dosage ne peuvent distinguer le bénomy1 du 2-benzimidazolecarbamate de méthyle, qui se forme rapidement lorsque le bénomyl est en solution aqueuse. Douch PGC (1973), *Xenobiotica,* 3(6), 367-383. Kirkland JJ, Holt RH, Pease HL (1973), J. Agric Food Chem, **21(3)**: 368-371. Pressley TA, Longbottom JE (1982), The determination of benomyl and carbendazim in Municipal and Industrial Wastewater, Method 631. EPA-600/4-82-012. PB82-156068. Teubert W, Stringham R (1984), J. Assoc Off Anal Chem **67(2)**: 303-305.

5.3.2 Autres épreuves utilisables en cas d'intoxication : Aucune.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS (1994) The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and to Classification 1994-1995, Genève, Organisation mondiale de la santé, WHO/PCS/94 .2.
4. 2. The Pesticide Manual, A World Compendium (9th edition 1991), Worthing CR and Hance RJ, eds., British Crop Protection Council, 20 Bridport Road, Thronton Heath, Royaume-Uni.
3. OMS (1990), Environmental Health Criteria 148; Benomyl; Genève, Organisation mondiale de la santé.
4. OMS (1990), Health and Safety Guide 81; Benomyl; Genève, Organisation mondiale de la santé.
5. FAO/OMS (1985), Evaluations 1983 of Pesticide Residues in Food, FAO Plant Production and Protection Paper, **61**, 8-32.
6. Thomson WT (1984), Agricultural Chemicals, Book IV. Fungicides. Thomson Publications, California, 93791, Etats-Unis d'Amérique.
7. Ireland CM, Gull K, Guttridge WE, Pogson CI (1979), Biochem Pharmacol **28**: 2680-2682.

FICHE D'INFORMATION SUR LES PESTICIDES N^0 56

CARBOFURAN

CLASSIFICATION
Usage principal : insecticide
Autres usages : nématicide
Groupe chimique : carbamate
Date de publication :

La parution d'une fiche d'information sur un pesticide particulier n'implique pas que ce pesticide soit approuvé par l'OMS et la FAO pour quelque utilisation que ce soit, ni que ces organisations en excluent l'usage à d'autres fins qui ne seraient pas indiquées. L'OMS et la FAO estiment exactes les informations fournies, mais déclinent toute responsabilité quant aux erreurs ou omissions éventuelles et à toutes leurs conséquences.

1. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

1.1 NOM COMMUN : carbofuran (ISO, BSI et ANSI)

1.1.1 Identité

UICPA : N-Méthylcarbamate de diméthyl-2,2 dihydro-2,3 benzofurannyle-7
CAS I : 2,3-dihydro-2,2-diméthyl-7-benzofuranyl méthylcarbamate
CAS Reg. N^0 : 1563-66-2
Formule brute: $C_{12}H_{15}NO_3$
Masse moléculaire : 221,3
Formule développée :

1.1.2 Synonymes : Bay 70143; Carbofuran; Curaterr^R; ENT 27,164; FMC 10242; Furadan^R; Niagara l0242^R; Yaltox^R.

1.2 DESCRIPTION GENERALE : Le carbofuran est un insecticide du groupe des carbamates à large spectre, qui ne s'accumule pas; c'est un inhibiteur de la cholinestérase qui agit par contact et par ingestion; il est très toxique pour les mammifères. Le carbofuran est doté de propriétés systémiques et n'est pas phytotoxique.

1.3 PROPRIETES

1.3.1 Propriétés physiques : Le carbofuran est un solide cristallin incolore (blanc). Point de fusion : 150-I52^{0}C; densité ($d^{20}4$) : 1,180. Le produit technique contient 98,8 % de matière active. Il est non corrosif et ininflammable.

1.3,2 Solubilité - Eau700 mg/I, 25^{0}C Méthyl-l pyrrolidione-2 300 g/kg, 25^{0}C Diméthylformamide 270g/kg, 25^{0}C Diméthylsulfoxyde 250g/kg, 25^{0}C Acétone 150 g/kg, 25^{0}C Acétonitrile 140 g/kg, 25^{0}C Chlorure de méthylène 120 g/kg, 25^{0}C Cyclohexanone 90 g/kg, 25^{0}C Benzène 40 g/kg, 25^{0}C Ethanol 40 g/kg, 25^{0}C Le carbofuran est pratiquement insoluble dans les solvants habituels des formulations à usage agricole.

1.3.3 Stabilité : Le carbofuran est stable en milieu neutre ou acide mais instable en milieu alcalin.

1.3.4 Tension de vapeur : 2,66 x 10^{-6} kPa (2 x 10^{-5} mmHg), 33^{0}C 1,33 x 10^{-5} kPa (1 x $l0^{-4}$ mmHg), 50^{0}C

1.4 AGRICULTURE, HORTICULTURE ET SYLVICULTURE

1.4.1 Formulations courantes : Suspensions (100, 120, 300, 350 et 480 g de m.a./l); granulés (20, 30, 50, 100 et 150 g de m.a./kg).

1.4.2 Espèces cibles : Le carbofuran est efficace contre un grand nombre de phytophages et autres nuisibles présents dans le sol, notamment les nématodes, les larves de plusieurs espèces du genre Diabrotica, le charançon du riz, les larves de taupins, la mineuse de la canne à sucre, le phytonome variable, le charançon de la luzerne (Brachyrhinus ligustici), la chenille légionnaire, la pyrale du maïs, les altises, les pucerons, les thrips, les larves de sphingides, etc.

1.4.3 Mode d'utilisation : On peut épandre le carbofuran sur l'arachide, les bananes, la canne à sucre, les fraises, la luzerne, le maïs, les peupliers, les poivrons, les pommes de terre, le riz, le sorgho, et le tabac. On l'applique sur les feuilles à raison de 0,25 à 1 kg de m.a./ha; et sur les semis, à raison de 0,5 à 4 kg/ha sur une bande de 18 cm (7 pouces) ou dans le sillon;

pour traiter le sol on l'incorpore à la couche superficielle (2 à 3 cm). Pour le riz, il faut l'épandre dans les 21 jours suivant l'inondation des rizières. Il peut être utilisé en association avec d'autres pesticides et engrais non alcalins.

1.4.4 Effets non intentionnels : Le carbofuran n'est pas phytotoxique lorsqu'il est utilisé suivant les instructions.

1.5 USAGE EN SANTE PUBLIQUE : Aucun usage recommandé.

1.6 USAGE DOMESTIQUE : Aucun usage recommandé.

2. TOXICOLOGIE ET RISQUES

2.1 TOXICOLOGIE — MAMMIFERES

2.1.1 Voies d'absorption : Le carbofuran petit être absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, de façon minime par la peau intacte, et par inhalation de fines gouttelettes ou de poudre.

2.1.2 Mode d'action : Le carbofuran est un inhibiteur direct et réversible des cholinestérases par carbamylation du site estérasique de l'enzyme. Les effets toxiques sont dus à l'accumulation d'acétylcholine au niveau des synapes nerveuses et des jonctions neuromusculaires. L'enzyme carbamylée se réactive spontanément et rapidement. Le carbofuran et ses esters métaboliques sont actifs.

2.1.3 Produits d'excrétion : Le métabolisme et l'excrétion du carbofuran ont été bien étudiés chez le rat, la souris et les vaches laitières. Par voie orale, il est rapidement absorbé, dégradé et éliminé. Chez les mammifères, ce sont les oxydases à fonctions mixtes qui sont principalement responsables du métabolisme. Les métabolites les plus courants du carbamate sont l'hydroxy-3 carbofuran et le céto-3 carbofuran. Une certaine quantité d'hydroxy-3 N-hydroxy-carbofuran se forme également chez tous les animaux d'expérience sauf la souris. Il peut aussi y avoir hydrolyse de la liaison ester carbamylique, avec formation de céto-3 carbofuran-phénol, puis de carbofuran-phénol et d'hydroxy-3-phénol. Ces produits de dégradation sont surtout excrétés sous forme de conjugués de l'acide et du sulfate glucuroniques.

Chez les rats, après administration par voie orale, 87 % de la radioactivité du carbofuran dont le groupe carbonyl est marqué au ^{14}C sont éliminés dans les 48 heures, dont 45 % sous forme de CO_2 expiré, 38 % dans l'urine et 4 % dans les fèces. Lorsqu'on donne à des vaches et à des rats du carbofuran marqué sur le cycle, presque tout le ^{14}C est éliminé dans l'urine (92 % en 32 heures); le CO_2 expiré n'en contient pas, et on en trouve moins de 3 % dans les fèces. Chez les vaches laitières, on en trouve moins de 3 % dans le lait après administration par voie orale ou par une fistule.

2.1.4 Toxicité, dose unique :

DL_{50} orale :
Rat (M, F) 8,8 mg/kg de poids corporel (produit technique)
Rat (mâle sevré) 8,06 mg/kg de poids corporel (produit technique)
Rat (femelle sevré) 5,91 mg/kg de poids corporel (produit technique)
Chien +15,38 mg/kg de poids corporel (produit technique)
Souris 14,4 mg/kg de poids corporel (produit technique)
Chat 2,5 à 3,5 mg/kg de poids corporel (produit technique)
Lapin 7,5 mg/kg de poids corporel (produit technique)
Cobaye 9,2 mg/kg de poids corporel (produit technique)

DL$_{50}$ cutanée :
Rat 2000 mg/kg de poids corporal (produit technique)
Lapin 2000 mg/kg de poids corporal* (produit technique)

DL$_{50}$ par inhalation :
1 heure
Rat (M) 0,091 à 0,108 mg/l (poudre)
Rat (F) 0,080 mg/l (poudre)
4 heures
Rat (M, F) 0,120 mg/l (poudre mouillable à 50 %)
Rat (M, F) 0,085 mg/l (poudra mouillable à 80 %)

Chien (M)	0,052 mg/I (poudre mouillable à 50 %)
Cobaye (M, F)	0,053 mg/l (poudre mouillable à 75% en aérosol)
Cobaye (M, F)	0,043 mg/l (poudre mouillable à 75% non diluée)

DL$_{50}$ I.P. :
Rat (M) 8,2 mg/kg de poids corporel (poudre mouillable à 75 %)
Rat (F) 2,8 mg/kg de poids corporel (poudre mouillable à 75 %)
Information fournie par le fabricant.
On a découvert lors d'une étude de toxicité aiguë par intubation sur des rates que la cholinestérase cérébrale était plus sensible au carbofuran que les cholinestérases plasmatique et érythrocytaire.

2.1.5 Toxicité, doses répétées :

Voie orale : On a gavé des groupes de rates avec du carbofuran à la dose de 1,0 mg par kg et par jour pendant 28 jours. Les 14e et 28e jours, l'activité cholinestérasique a été mesurée au bout de 1, 2, 6 et 24 heures. La plus touchée a été l'activité cholinastérasique cérébrale qui, à chaque fois, a atteint son point le plus bas 6 heures après administration; l'activité érythrocytaire a été moins perturbée. Au bout de 24 heures, l'activité chez les animaux traités était comparable à celle des témoins. On a observé des résultats semblables lors d'une étude d'intubation de 90 jours effectuée sur des rats mâles et femelles recevant des doses 0, 0,1, 0,3, 1 et 3 mg par kg de poids corporel et par jour. Lors de cette étude, après 3 semaines de traitement, la baisse maximale de l'activité érythrocytaire et plasmatique à la dose la plus forte (3,0 mg par kg de poids corporel et par jour), s'est produite dans l'heure qui a suivi l'administration. L'activité est revenue à la normale en 24 heures. Aucune modification n'a été observée lorsque la concentration était égale ou inférieure à 0,3 mg/kg de poids corporel. Ces études montrent la nature éphémère et transitoire de la dépression cholinestérasique in vivo due au carbofuran.

Voie cutanée : Des groupes de lapins mâles et femelles ont reçu par voie cutanée de la poudre mouillable de carbofuran à 50 %, à raison de 0, 0,5, 1 et 2 mg par kg de poids corporel et par jour pendant 20 jours successifs. La mortalité a paru liée à la dose. On a observé dans tous les groupes traités une perte de poids, des lésions cutanées inflammatoires et une diminution de l'activité générale. Les lésions ont disparu dans les 5 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement, et on n'a noté aucune modification biochimique ou histopathologique liée à celui-ci.

Inhalation : On a exposé des groupes de souris et de cobayes femelles à une formulation de carbofuran en aérosol à la concentration de 0,01 mg/m^3 d'air, quatre heures par jour, cinq jours par semaine, pendant trois semaines. On n'a observé aucune modification des taux de mortalité, du comportement, de l'hématologie, de la biochimie ni de l'histopathologie, liée à ce composé.

Sensibilisation : Deux semaines après l'injection de doses sous-cutanées quotidiennes de carbofuran à des cobayes, l'administration de doses d'épreuve n'a provoqué aucune réaction de sensibilisation.

Accumulation du composé : Le carbofuran ne s'accumule pas dans l'organisme.

Cumulation des effets : Le carbofuran n'a eu aucun effet cumulatif lors de plusieurs études multidoses.

2.1.6 Etudes d'alimentation

A court terme : On a ajouté du carbofuran au régime alimentaire de groupes de rats mâles et femelles pendant 90 jours. Au début, le carbofuran a été incorporé à raison de 0, 0,1, 0,4, 2, 10 et 25 mg/kg de nourriture. On a ensuite progressivement augmenté les doses du 22e au 35e jour, du 36e au 49e jour et du 50e au 90e jour, pour atteindre des concentrations finales de 0, 1,6, 6,4, 32, 160 et 1600 mg/kg de nourriture. La mortalité a été nulle pendant la période d'étude. On a observé des tremblements passagers et des épisodes d'incontinence chez les femelles ayant reçu le régime à 1600 mg/kg. A 100 mg/kg et plus, on a noté une réduction du taux de croissance, qui a persisté jusqu'à la fin de l'épreuve pour les concentrations de 160, 400 et 1600 mg/kg. Cependant, ce résultat semble être lié au goût désagréable de la nourriture. Les caractéristiques hématologiques et urologiques n'ont pas été modifiées et les signes pathologiques macroscopiques et microscopiques sont restés comparables. On n'a pas contrôlé l'activité cholinestérasique. Aucun effet n'a été décelé chez les trois groupes ayant reçu les doses les plus faibles.

Dans une étude qui a duré 14 jours, des groupes de lapins mâles et femelles ont reçu un régime alimentaire contenant du carbofuran. Des concentrations de 0, 70, 210 et 700 ppm n'ont provoqué aucune mortalité et n'ont eu aucun effet indésirable sur le comportement. On a observé une diminution du poids dans le groupe soumis au régime à 700 ppm.

Du carbofuran a été administré en gélules à des groupes de chiens mâles et femelles pendant 93 jours de suite, à raison de 0, 0,025, 0,25, 1,25, 2,5 et .5 mg par kg et par jour. On a observé des signes cliniques d'intoxication par l'acétylcholine dans les groupes ayant reçu des doses de 2,5 ou de 5 mg par kg et par jour. Les activités cholinestérasiques plasmatique et érythrocytaire étaient normales lors des contrôles effectués quatre heures avant et une heure après administration. A 5 mg/kg, on a observé une diminution de ces activités le 72e jour dans les échantillons prélevés 15, 30, 45 et 60 minutes après administration du carbofuran, puis de nouveau le 113e jour, après prolongation de l'expérience.

A long terme : Dans une étude qui a duré deux ans, on a soumis des groupes de rats mâles et femelles à un régime alimentaire contenant 0, 10, 20 ou 100 mg/kg de carbofuran. Les mâles exposés à 100 mg/kg ont présenté un léger déficit pondéral par rapport à la moyenne du groupe. On a également noté chez les animaux ayant suivi ce régime une diminution de l'activité cholinestérasique plasmatique, érythrocytaire et cérébrale; aucun effet n'a été décelé à 10 ni à 20 mg/kg. Le traitement est resté sans effet sur la mortalité, la consommation de nourriture, les paramètres ophtalmologiques, hématologiques et biochimiques, les résultats d'analyse d'urine et l'histopathologie. On a évalué la dose sans effet à 20 mg/kg.

Des groupes de souris mâles et femelles ont été exposés à des concentrations alimentaires de carbofuran de 0, 20, 125 et 500 mg/kg pendant deux ans. A 500 mg/kg, on a noté une perte de poids de la 1ère à la 65e semaine pour les mâles, et de la 1ere à la 78e semaine pour les femelles; cependant, cet effet n'a pas été observé en fin d'étude. L'activité cholinestérasique cérébrale a diminué au bout de 6, 12 et 18 mois et en fin d'étude chez les animaux exposés à 125 ou 500 mg/kg de carbofuran. On n'a signalé aucun effet lié au traitement en ce qui concerne la mortalité, les paramètres hématologiques et biochimiques, les résultats d'analyse d'urine et l'histopathologie. On a évalué la dose sans effet à 20 mg/kg.

Des groupes de chiens beagle mâles et femelles ont reçu du carbofuran dans leur nourriture pendant deux ans. Au début, le carbofuran a été incorporé dans l'alimentation à raison de 0, 1, 10, 50, 100 mg/kg et à une concentration destinée à définir la dose maximale tolérée (100 mg/kg du 1er au 14e jour et 200 mg/kg du 15e au 267e). Le régime à 50 mg/kg a été porté à 100 mg/kg le 143e jour, tandis que toutes les autres concentrations ont été renforcées le 268e jour, de sorte que l'on avait 0, 2, 20, 100, 200 et 400 mg/kg en fin d'étude. Dans le groupe ayant reçu 400 mg/kg, une femelle est morte et trois mâles ont été sacrifiés in extremis après au moins 518 jours d'étude. A 100 mg/kg, on a parfois observé de la toux et des crises d'étouffement; à 200 et 400 mg/kg des signes plus graves de toxicité cholinergique se sont manifestés quotidiennement. Les animaux soumis à 400 mg/kg ont également montré une diminution du poids moyen. Le traitement est resté sans effet sur la consommation de nourriture, les paramètres hématologiques et biochimiques (on n'a pas surveillé l'activité cholinestérasique), les résultats d'analyse d'urine et l'histopathologie. On a évalué la dose sans effet à 50 mg/kg.

2.1.7 Etudes toxicologiques supplémentaires

Cancérogénicité : Lors des études alimentaires à long terme sur les rats et les souris décrites en 2.1.6, le carbofuran n'a montré aucun potentiel cancérogène ou tumorigène à des concentrations allant jusqu'à 100 mg/kg pour les rats et 500 mg/kg pour les souris. On n'a observé aucun signe d'effet cancérogène ou de tumorigène chez le chien à des concentrations alimentaires jusqu'à 400 mg/kg.

Tératogénicité : On a gavé quotidiennement au carbofuran des groupes de rates gravides avec des doses de 0 (huile de maïs seule), 0,25, 0,50 et 1,20 mg/kg/jour, du 6e au 15e jour de gestation. Au vingtième jour de gestation présumé, on a procédé à des césariennes sur toutes les femelles afin de rechercher des anomalies des tissus mous et du squelette sur les fœtus. La survie a été de 100 % et les paramètres maternels et fœtaux étaient comparables dans tous les groupes. Le carbofuran administré par gavage à raison de 1,20 mg/kg/jour n'a donc pas eu d'effet tératogène.

On a gavé des groupes de lapines gravides avec des doses de carbofuran de 0, 0,12, 0,50 et 2 mg/kg/jour, du 6e au 18e jour de gestation. Au 29e jour, une césarienne a été pratiquée sur toutes les mères survivantes et on a recherché dans les fœtus des anomalies des tissus mous et osseux. Une des lapines du groupe ayant reçu une concentration de 2 mg/kg/jour est morte le onzième jour. On a également signalé pour ce groupe une diminution du gain de poids moyen. Tous les autres paramètres maternels et fœtaux sont restés comparables dans les différents groupes. Cette étude n'a montré aucun signe de tératogénicité à 2 mg/kg/jour.

Une étude tératologique et d'alimentation postnatale a été effectuée sur le rat. De la nourriture contenant 0, 20, 60 et 160 mg/kg de carbofuran a été donnée à des rates gravides du 6e au 19e jour de la gestation. Au 20e jour, on a pratiqué une césarienne sur environ la moitié des mères de chaque groupe et on a recherché chez les fœtus des anomalies viscérales et osseuses. Les autres mères ont mis bas et on les a laissées s'occuper de leurs petits pendant 21 jours. A la fin de la période d'allaitement (21 jours après la mise bas), les femelles et leurs petits ont été autopsiés. Dans le groupe à 160 mg/kg, la consommation moyenne de nourriture a légèrement diminué au cours du traitement. Dans les groupes à 60 et 160 mg/kg, on a observé chez les mères, une diminution du poids moyen apparemment liée à la dose au cours des deux premiers jours de traitement (6e et 7e jours de la gestation) et des 7 premiers jours d'allaitement.

On a signalé une diminution statistiquement significative ($P<0,05$) du poids moyen des petits pour les animaux du groupe à 160 mg/kg, le jour de la mise bas et aux 4e, 7e, 14e et 21e jours d'allaitement. Dans cette étude, l'examen des fœtus et des petits n'a révélé aucun effet tératogène pour une concentration alimentaire de 160 mg/kg.

Mutagénicité : Dans une épreuve de létalité dominante, on a injecté par voie intrapéritonéale à des groupes de souris mâles une suspension de carbofuran dans l'huile de mais, à raison de 0,25 et 0,50 mg/kg. Un groupe témoin n'a reçu que de l'huile de maïs, alors qu'un autre groupe (témoin positif) recevait 100 mg/kg de méthane-sulfonate de méthyl par la même voie. Immédiatement après le traitement, on a mis chaque mâle en présence de trois femelles non encore accouplées et non traitées, pour qu'il les couvre. On a répété l'opération pendant six semaines consécutives avec chaque fois un nouveau groupe de femelles. Les femelles gravides ont ensuite été sacrifiées en milieu de gestation afin d'analyse leur utérus. La carbofuran n'a eu aucun effet sur la capacité d'accouplement, la fréquence de la gestation, l'incidence des résorptions, les pertes au cours de la période de préimplantation, ou le nombre d'embryons par femelle. On en a conclu que le carbofuran n'était pas mutagène.

On a cherché à évaluer le potentiel mutagène du carbofuran dans une épreuve de recombinaison mitotique à l'aide de Saccharomyces cervisiae D3. L'essai a porté sur des concentrations de 0,1, 0,5, 1 et 5 % (poids/volume) avec et sans activation métabolique; le diépoxy-1,2,3,4 butane (témoin positif) et un témoin négatif ont également été testés. Dans cette épreuve, on a estimé que le carbofuran n'était pas mutagène puisqu'il n'a causé aucune augmentation du nombre absolu ou relatif des recombinants mitotiques. On a procédé à un épreuve d'Ames à l'aide de cinq souches de Salmonella typhimurium. Deux essais à six concentrations chacun (1 à 1000 µg/plaque et 10 à 500 µg/plaque), ont été faits avec et sans activation métabolique. On a également utilisé des contrôles positifs (anthramine-2 et N-méthyl-N'nitro-N-nitrosoguanidine) et un contrôle négatif. Aucune des souches n'a montré d'augmentation du nombre de réversions par plaque. Ces résultats montrent que le carbofuran ne peut être considéré comme mutagène.

Escherichia coli WP_2 a été utilisé pour une épreuve de mutation reverse. On a fait deux essais à des concentrations allant de 1 à 1000 µg/plaque et de 10 à 5000 µg/plaque, avec et sans activation métabolique. Des contrôles positifs (anthramine-2, AF-2 et N-méthyl N'-nitrosoguanidine) et un contrôle négatif ont également été évalués. La carbofuran n'a provoqué aucune augmentation du nombre de réversions, et n'a donc pas été considéré comme mutagène.

Afin d'évaluer le potentiel mutagène et génotoxique du carbofuran, on a procédé à des épreuves de restauration de l'AND à l'aide de souches de Bacillus subtilis et d'Escherichia coli ayant la capacité de réparer leur AND et d'autre ne l'ayant pas (H17 et M45 respectivement pour B. subtilis; W3110 et p3478 respectivement pour E. coli). Dans les deux cas, on a utilisé des concentrations de 0,01, 0,10, 1 et 5 µg/disque. On a pris du chloramphénicol comme témoin négatif et du phényl-1 diméthyl-3,3 triazinz comme témoin positif. Aucune de ces épreuves n'a montré que la carbofuran était mutagène ou génotoxique.

On a évalué la capacité du carbofuran a induire une synthèse anarchique de l'AND dans des cellules de fibroblaste humain en culture (WI-38), à des concentrations de 0,1, 1, 10, 100 et 1000 µg par ml de solvant, avec et sans activation métabolique. En plus d'un groupe témoin négatif (solvant), on a utilisé comme témoins positifs de la diméthylnitrosimane et du N-oxyde de nitro-4 quinoline, respectivement avec et sans activation métabolique. Le taux de synthèse anarchique de l'ADN n'a pas été accru par le carbofuran.

Reproduction : On a soumis des groupes de rats mâles et femelles à des régimes contenant 0, 20 et 100 mg/kg de carbofuran pendant trois générations (2 portées par génération), et on a surveillé les paramètres de reproduction et de toxicologie générale. A l'intérieur du groupe qui recevait 100 mg/kg, le poids moyen des parents et la consommation de nourriture ont été constamment inférieurs à ceux des autres groupes, la survie des portées F_1a, F_2a et F_3a au 4e jour après la mise bas a été moins bonne et le poids des jeunes a été plus faible dans toutes les portées.

On a noté également des signes de déshydratation chez certains animaux de portées F_3a et F_3b de ce même groupe.

La fertilité, la période de gestation, le comportement général, l'aspect et la survie (seulement en ce qui concerne les parents) n'ont pas été modifiés. A chaque génération on a sacrifié et autopsié tous les parents, de même que les jeunes des générations F2b et F3b. Aucune modification macroscopique ou microscopique liée au composé n'a été signalée. Le carbofuran n'a provoqué aucun effet indésirable sur la reproduction. Dans cette étude, la dosa sans effet a été de 20 mg/kg.

Un étude de reproduction a été menée sur une génération de beagles avec des concentrations de carbofuran de 0, 20 et 50 mg/kg. On a laissé se produire l'accouplement naturel au cours du second cycle œstral. On a surveillé la survie, le comportement, le poids, la consommation de nourriture, les cycles œstraux, l'accouplement et les paramètres de gestation et de lactation. A la mise bas, on a enregistré pour chaque portée le nombre de petits, leur viabilité, leur taux de survie, leur aptitude à téter, leur comportement général et leur aspect physique. On a également procédé à l'examen physique et neurologique de chaque chiot à sa naissance. Après une semaine, on les a radiographiés pour évaluer le développement du squelette et le développement général. Un mâle et une femelle par portée ont été soumis à un examen anatomopathologique macroscopique.

Le carbofuran n'a pas altéré la capacité reproductrice. On n'a pu lui attribuer aucun effet indésirable, ni sur les parents ni sur leur progéniture. Dans cette étude la dose sans effet a été de 50 mg/kg.

Neurotoxicité : On a cherché à déterminer l'aptitude du carbofuran à induire une neurotoxicité retardée. Pour cela, on a administré par voie orale à un groupe de poules matures 38,9 mg/kg (DL_{50}) de carbofuran et on les a mises en observation pendant 21 jours. Un groupe témoin positif a reçu du TOCP par voie orale, à raison de 50 mg/kg. Aucun signe de neurotoxicité n'ayant été observé pendant les 21 premiers jours, on a renouvelé l'expérience avec les mêmes poules. L'absence d'effet neurotoxique à la suite de la seconde dose et de la seconde période de 21 jours permet d'affirmer que le carbofuran ne provoque aucune neurotoxicité retardée.

2.1.8 Modifications de la toxicité : On a administré par voie orale à des rats mâles des mélanges équitoxiques de carbofuran et d'autres agents anticholinestérasiques, afin de déterminer s'il en résulterait une potentialisation de la toxicité aiguë. On a déterminé les valeurs de la DL_{50} pour le carbofuran et les autres composés (Systox, Guthion, Trithion, éthion, phosphamidon, Dibrom, diazinon, EPN, Delnav, schradane, méthylparathion, Sevin, RE 5353 et Phosdrin). La DL_{50} théorique de chaque mélange a été calculée en additionnant les DL_{50} de ses éléments et comparée à celle obtenue in vivo. Les résultats de ces essais indiquent que la toxicité orale du carbofuran n'est pas potentialisée lorsqu'il est administré en association avec d'autres agents anticholinestérasiques.

2.2 TOXICOLOGIE - HOMME

2.2.1 Absorption : Le carbofuran peut être absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, par la peau intacte ou par inhalation de gouttelettes ou de poudre.

2.2.2 Doses dangereuses

Dose unique : On a signalé que la DL_{50} orale aiguë était d'environ 11 mg/kg de poids corporel et la DL_{50} cutanée de 10000 mg/kg. La dose mortelle par voie orale se situerait entre 5 et 50 mg/kg de poids corporel.

Doses répétées : Pas de renseignements; en raison de la métabolisation rapide du carbofuran, elles diffèrent probablement peu de la dose dangereuse unique.

2.2.3 Observations faites sur les travailleurs soumis à une exposition professionnelle
On a signalé des cas typiques caractérisés par des troubles de la vision, des nausées, une hypersudation et une sensation de faiblesse chez des personnes employées à la formulation et à l'épandage. Même sans traitement, la guérison se produit spontanément en quelques heures, mais elle est plus rapide si l'on administre de l'atropine.

2.2.4 Observations faites sur la population générale : Pas de renseignements; si le produit est employé correctement en agriculture, la population générale ne sera pas exposée à des quantités dangereuses de carbofuran.

2.2.5 Observations faites sur des volontaires : Pas de renseignements.

2.2.6 Incidents signalés : Un groupe de 142 garçons et filles âgés de 13 à 16 ans avaient été employés à écimer le maïs dans un champ le lendemain d'une pulvérisation de carbofuran (la pulvérisation avait été faite par erreur, le carbofuran n'étant pas recommandé dans ce cas-là). Au début de l'après-midi 74 des adolescents présentaient des symptômes d'intoxication; 40 d'entre eux ont été traités à l'atropine, 28 sont restés hospitalisés pendant quelques heures et un malade a dû passer la nuit à l'hôpital. Les symptômes se sont déclarés rapidement mais ils ont été légers et la guérison rapide.

2.3 TOXICOLOGIE - AUTRES ESPECES

2.3.1 Poissons - Le carbofuran est très toxique pour les poissons. CL_{50} (96 heures) :
Branchie bleue (Bluegill) 80 µg/l
5. "Perche jaune" (Perca Flarescens) 147 µg/l
6. Truite de rivière 280 µg/l
7. Truite des lacs 164 µg/l
8. Gambusia 300 µg/l
9. Saumon du Pacifique 524 µg/l
10. Truite à tête d'acier 600 µg/l

2.3.2 Oiseaux - Le carbofuran est très toxique pour les oiseaux et a été utilisé comme avicide.

DL_{50} orale :
Poule domestique 6,0 mg/kg de poids corporel
Colin de Virginie 5,04 mg/kg de poids corporel
Faisan à collier 4,15 mg/kg de poids corporel
Caille japonaise (M) 1,9 mg/kg de poids corporel
Caille japonaise (F) 1,7 mg/kg de poids corporel
Moineau domestique 1,3 mg/kg de poids corporel
Canard à colvert 36 heures après la naissances 0,37 mg/kg de poids corporel
à 1 semaine 0,63 mg/kg de poids corporel
à 4 semaines 0,51 mg/kg de poids corporel
à 6 mois 0,42 mg/kg de poids corporel
Quelea 0,42 mg/kg de poids corporel
Carouge à épaulettes rouges 0,42 mg/kg de poids corporel

DL_{50} dermique :
Moineau domestique 100 mg/kg de poids corporel
Quelea 100 mg/kg de poids corporel

Régime alimentaire : Pour le faisan, la DL_{50} cumulée sur 10 jours est de 960 mg de matière active (sous forme de granulés à 10 %) par kg de nourriture.

2.3.3 Autres espèces : Le carbofuran est très toxique pour de nombreux invertébrés utiles; la DL_{50} pour les abeilles est de 0,16 µg/insecte.

3. A L'USAGE DES AUTORITES CHARGEES DU CONTROLE - RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA REGLEMENTATION

3.1 DELIVRANCE

(Voir définition des classes de toxicité dans l'introduction aux fiches d'information.)
Formulations liquides à 4 % et plus, catégorie 2
Autres formulations liquides, catégorie 3
Formulations solides à 16 % et plus, catégorie 2
Autres formulations solides, catégorie 3

3.2 TRANSPORT ET STOCKAGE

Toutes formulations : Doivent être transportées et stockées dans des récipients étanches étiquetés, tenus sous clé et hors de la portée des enfants et des personnes non autorisées. On ne stockera ni aliments, ni boissons dans les mêmes compartiments.

3.3 MANIPULATION

Toutes formulations : Les personnes manipulant ce composé doivent revêtir un équipement protecteur complet (voir 4.1.3). On devra toujours pouvoir sa laver à proximité du lieu de manipulation. Il sera interdit de manger, de boire et de fumer pendant la manipulation et avant de s'être lavé une fois celle-ci terminée.

3.4 ELIMINATION OU DECONTAMINATION DES RECIPIENTS

Toutes formulations : Les récipients seront brûlés ou rendus inutilisables et enfouis profondément dans le sol. On veillera à éviter toute contamination ultérieure des sources d'eau. La décontamination des récipients pour les utiliser à d'autres fins devra être interdite.

3.5 SELECTION, FORMATION ET SURVEILLANCE MEDICALE DES TRAVAILLEURS

Toutes formulations : Il est nécessaire de procéder à un examen médical d'embauche. Les travailleurs souffrant d'une maladie hépatique ou rénale évolutive devront éviter tout contact avec le composé. Il est souhaitable de procéder à un dosage de la cholinestérase lors de l'examen médical d'embauche et des examens périodiques. On tiendra particulièrement compte de l'aptitude des travailleurs à comprendre et à suivre des instructions. Il est indispensable d'enseigner aux travailleurs les techniques permettant d'éviter tout contact avec le composé.

3.6 REGLEMENTATIONS COMPLEMENTAIRES EN CAS D'EPANDAGE PAR AERONEF

Toutes formulations : Les pilotes et chargeurs devront avoir reçu une formation spéciale portant sur les méthodes d'application et la reconnaissance des premiers symptômes d'intoxication; ils devront porter un masque respiratoire adapté. Il est déconseillé d'employer des signaleurs. Le cas échéant, ceux-ci devront porter une combinaison et se placer hors de la zone de retombée des gouttelettes.

3.7 ETIQUETAGE

Toutes formulations - "DANGER — POISON" (tête de mort sur deux tibias). Le carbofuran est un carbamate qui inhibe les cholinestérases. II est extrêmement toxique. Eviter tout contact avec la peau, toute inhalation de poussière ou d'aérosol, ou toute ingestion. Pour manipuler cette substance, porter des gants protecteurs, un vêtement protecteur propre et un masque respiratoire (du type pour vapeurs organiques). Prendre un bain immédiatement après le travail.

S'assurer que les récipients sont stockés dans un local fermé à clé. Les récipients vidés doivent être jetés ou détruits de façon à empêcher toute possibilité de contact accidentel avec le composé. Tenir la substance hors de la portée des enfants et à l'écart des denrées alimentaires, des aliments pour animaux et de leurs récipients.

En cas de contact, enlever immédiatement les vêtements contaminés et laver soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de projection dans les yeux, laver à l'eau courante pendant 15 minutes.

En cas d'intoxication, appeler un médecin. La sulfate d'atropine est l'antidote spécifique; il peut être nécessaire de renouveler les doses et de pratiquer la respiration artificielle.

3.8 RESIDUS DANS LES DENREES ALIMENTAIRES

Concentrations maximales de résidus - La réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides a recommandé des concentrations maximales de résidus.

4. PREVENTION DE L'INTOXICATION CHEZ L'HOMME ET PREMIERS SOINS

4.1 PRECAUTIONS A PRENDRE LORS DE L'UTILISATION DU COMPOSE

4.1.1 Généralités : Le carbofuran est un pesticide extrêmement toxique du groupe des carbamates. Il est absorbé par inhalation de poussières ou de gouttelettes, à partir du tractus gastro-intestinal, et dans une moindre mesure par la peau intacte. La plupart des formulations doivent être manipulées par un personnel qualifié portant des vêtements protecteurs appropriés.

4.1.2 Fabrication et formulation : "TLV" - (ACGIH) 2,5 mg/m^3. On ne tentera pas de confectionner des formulations sans l'avis du fabricant. Bien que ce composé soit peu volatil, on éliminera les vapeurs et les poussières, de préférence par des moyens mécaniques. II est nécessaire de porter un équipement protecteur pour la peau et un masque respiratoire.

4.1.3 Ouvriers mélangeurs et applicateurs : Pour ouvrir le récipient et procéder au mélange, on portera des bottes imperméables, une combinaison propre et un masque respiratoire. Prendre garde au risque de pression positive, en particulier avec les formulations liquides contenues dans des récipients métalliques munis d'un bec verseur inversé. En l'absence de mélangeur mécanique, le mélange devra toujours être fait avec une palette de longueur appropriée. Pour la pulvérisation sur de hautes plantes ou pendant l'épandage aérien, porter un masque respiratoire, un capuchon imperméable, un vêtement protecteur, des bottes et des gants. Ne pas travailler dans le brouillard de pesticide et éviter tout contact du composé avec la bouche. Redoubler d'attention lors du nettoyage du matériel de pulvérisation après usage. Tous les vêtements protecteurs devront être lavés immédiatement après l'application, y compris l'intérieur des gants. Toute éclaboussure sur la peau ou dans les yeux devra être lavée immédiatement à grande eau. Avant de manger, de boira ou de fumer, on se lavera les mains et tout autre endroit exposé.

4.1.4 Autres travailleurs associés à la manipulation de pesticide (y compris les signaleurs dans les opérations aériennes) : Les personnes exposées au carbofuran et associées à son application devront porter des vêtements protecteurs et observer les précautions décrites en 4.1.3.

4.1.5 Autres personnes susceptibles d'être affectées : Si le produit est employé correctement et si la consigne 4.2 ci-dessous est respectée, aucune autre personne ne devrait être exposée à des quantités dangereuses de carbofuran.

4.2 PENETRATION DANS LES ZONES TRAITEES : Les personnes non protégées devront être tenues à l'écart des zones traitées pendant au moins une journée.

4.3 ELIMINATION ET DECONTAMINATION DES RECIPIENTS ET NEUTRALISATION DU PRODUIT REPANDU

Le carbofuran restant dans le récipient devra être dilué et vidé dans une fosse profonde; on veillera à éviter toute contamination des eaux souterraines. Pour décontaminer les récipients vides, on les

rincera deux ou trois fois à l'eau en frottant les parois. On fera un dernier rinçage avec une solution d'hydroxyde de sodium à 5 % qu'on laissera dans le récipient jusqu'au lendemain. Pendant ce travail, on portera des gants montants imperméables, et les eaux de rinçage seront évacuées dans un puisard. Les récipients décontaminés ne devront pas être utilisés pour des denrées alimentaires ou des boissons. Si du produit pur ou en formulation a été répandu, il sera éliminé par lavage avec une solution d'hydroxyde de sodium à 5 % et rinçage à grande eau.

4.4 PREMIERS SOINS

4.4.1 Symptômes précoces d'intoxication : Les symptômes précoces peuvent consister en : céphalées, faiblesse, vertiges, nausées. On peut par la suite observer des sueurs profuses, des maux d'estomac, des troubles de la vision, une hypersalivation, des troubles de l'élocution, des crispations musculaires, des tremblements, de la diarrhée et des vomissements.

4.4.2 Traitement avant examen du sujet par un médecin, si ces symptômes apparaissant à la suite d'une exposition : Le sujet doit immédiatement arrêter son travail, enlever les vêtements contaminés, laver la peau exposée à l'eau et, si possible, au savon, et rincer à grande eau. En cas d'ingestion, si le sujet est encore conscient, on le fera vomir; s'il a perdu connaissance, on pratiquera la respiration artificielle, de préférence par des moyens mécaniques. Si on utilise le bouche-à-bouche, on prendra garde aux vomissures qui peuvent contenir des quantités toxiques de carbofuran. Si les yeux sont contaminés, les rincer à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si le carbofuran a été inhalé, mettre immédiatement la personne au grand air.

5. A L'USAGE DU PERSONNEL MEDICAL ET DE LABORATOIRE

5.1 DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES CAS D'INTOXICATION

5.1.1 Généralités : Le carbofuran est un carbamate extrêmement toxique. Il est absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, par inhalation, et dans une moindre mesure par la peau intacte. Il agit par inhibition réversible de l'acétylcholinestérase. La cholinestérase érythrocytaire est plus inhibée que la cholinestérase plasmatique. Les symptômes d'intoxication légère ne durent pas longtemps et en cas de surexposition professionnelle, ils se déclarent rapidement et à des doses bien inférieures à la dose mortelle. Du fait de sa métabolisation et de son excrétion rapides, le carbofuran ne s'accumule pas dans les tissus.

5.1.2 Signes et symptômes : Les symptômes d'intoxication consistent en sueurs profuses, céphalées, oppression, faiblesse, vertiges, nausées, vomissements, gastralgies, hypersalivation, troubles de la vision et de l'élocution et tressaillements musculaires. On a également noté de la paresthésie et des réactions cutanées bénignes. Le diagnostic peut se fonder sur les activités récentes du malade et la non-réaction des pupilles oculaires.

5.1.3 Examens de laboratoire : Le carbofuran étant un inhibiteur réversible de la cholinestérase, les mesures de l'activité cholinestérasique doivent se faire par une méthode qui réduit au minimum la réactivation de l'enzyme inhibée. La détermination de la cholinestérase érythrocytaire est plus instructive que celle de la cholinestérase plasmatique ou de la cholinestérase du sang total, mais l'enzyme n'est inhibée que pendant une brève période (quelques heures) après l'exposition. La présence de métabolites du carbofuran dans l'urine indique également qu'il y a eu exposition.

5.1.4 Traitement : En cas d'ingestion du pesticide, si le malade ne vomit pas, procéder à un lavage gastrique, si possible au bicarbonate de sodium à 5 %. S'il y a eu contact cutané, laver la peau à l'eau et au savon. Si le composé a pénétré dans les yeux, on les lavera avec une solution saline isotonique ou de l'eau. Les symptômes d'intoxication par le carbofuran étant de courte durée, le traitement à l'atropine n'est en général plus nécessaire au moment où le malade arrive à

un endroit où cet antidote est disponible. En cas de symptômes manifestes, on peut administrer par voie intramusculaire ou même intraveineuse 1 à 2 mg de sulfate d'atropine (posologie chez l'adulte) et renouveler la dose selon les besoins. Prendre garde à éviter un surdosage, surtout chez l'enfant. Dans les cas extrêmes, si le patient est inconscient ou an cas de détresse respiratoire, l'oxygénothérapie peut être nécessaire. Selon les circonstances, on assistera le malade par aspiration des sécrétions, dégagement des voies respiratoires, au besoin mise sous perfusion, et sondage de la vessie. La morphine, l'aminophylline, les phénothiazines, la réserpine, le furosémide et l'acide éthacrynique sont contre-indiqués. Le chlorure de pralidoxime a un intérêt discutable, mais en cas de faiblesse musculaire prononcée, on peut l'administrer avec prudence par voie intraveineuse en solution diluée. En cas de convulsions, administrer du diazépam et surveiller le malade pour prévenir une insuffisance respiratoire ou des réactions hypotensives.

5.1.5 Pronostic : Si le patient survit à l'effet toxique aigu, ses chances de guérison complètes sont excellentes.

5.1.6 Références à des cas déjà signalés : M. Okeefe et C. Pierse (1980), Bull. Environ. Contam. Toxicol., 25, 777.

5.2 METHODES DE SURVEILLANCE :

Du fait de la réactivation rapide de l'enzyme inhibée, la mesure du taux de chohinestérase sanguine n'est guère utile pour déterminer si le sujet doit interrompre son travail pour empêcher toute surexposition. Des troubles mineurs, tels que maux de tête et nausées, entraînent l'arrêt du travail et par conséquent empêchent toute nouvelle exposition. Le sujet se rétablit rapidement, notamment si les méthodes appropriées de décontamination sont appliquées.

5.3 METHODES DE LABORATOIRE

5.3.1 Recherche et dosage du composé -
Chapman, R. A. & Robinson, J. R. (1977) J. Chromatogr., 140, 209. Cooke, R. F. et al. (1969) J. Agric. Food Chem., 17, 277. Cooke, R. F. (1973) Anal. Methods Pestic. Plant Growth Regul., 7, 187.

5.3.2 Autres épreuves utilisables en cas d'intoxication : La mesure des taux de chohinestérase dans le sang ne constitue pas une épreuve de routine fiable pour déceler l'intoxication par le carbofuran. Cependant, peu après l'absorption, on peut mettre en évidence l'inhibition de la cholinestérase érythrocytaire par une méthode appropriée. Dans le plasma; Ellman, G. et al. (1961) Biochem. Pharmacol., 7, 88. Dans le sang total; Fleischer, J. et al. (1956) Arch. Indust. Hyg., 14, 510; Wilkeim, K. et al. (1973) Bull. OMS, 48, 235

FICHE D'INFORMATION SUR LES PESTICIDES No. 71

THIRAME

11. La parution d'une fiche d'information sur un pesticide particulier n'implique pas que ce pesticide soit approuvé par l'OMS et la FAO pour quelque utilisation que ce soit, ni que ces organisations en excluent l'usage à d'autres fins qui ne seraient pas indiquées. L'OMS et la FAO estiment exactes les informations fournies, mais déclinent toute responsabilité quant aux erreurs ou omissions éventuelles et à toutes leurs conséquences.

CLASSIFICATION :
Usage principal : Fongicide
Autres usages : répulsif et bactéricide
Groupe chimique : Dithiocarbamate

1. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

1.1 NOMS COMMUNS : Thirame (ISO); TMDT (URSS); thiuram (JMAF)

1.1.1 Identité :
UICPA : disulfure de bis (diméthyl-thio-carbamoyle)
CAS : tétramethylthioperoxydicarbonic diamide
N° CAS : 137-26-8
Formule brute : $C_6H_{12}N_2S_4$
Masse moléculaire : 240,4
Formule développée :

1.1.2 Synonymes
Accelorator thiuram^R ; Aceto TETD^R ; Arasan^R ; Cyuram^R ; ENT 987; Ekagom^R; Faltitram^R; Fernacol^R; Fernasan^R; Fernide^R; Hermal^R; Hermat TMT^R; Heryl^R; Kregasan^R; Mercuram^R; Methyl thiuram; Methyl tuads; Nobecutan^R ; Nomersan^R ; Normersan^R ; Panoram^R; Polyran ultra^R; Pomarsol^R; Pomasol^R; Puralin^R; Rezifilm^R; Royal TMTD^R; Sadoplon^R; Spotrete^R; SQ1489^R; Tersan^R; Thillate^R; Thiosan^R; Thiotex^R; Thiramad^R; Thirame^R; Thirasan^R; Thiurad^R; Thiuram; Thiuramyl^R; Thylate^R; Tirampa^R; Tiuram; Tiuramyl^R; TMTD; Trametan^R; Tripomol^R; TTD^R; Tuads^R; Tulisan^R; USAF B-30; USAF EK-2089; USAF P-5; Vancide^R; Vuagt^R; Vulcafor^R; Vulkacit MTIC^R.

1.2 DESCRIPTION GENERALE : Le thirame est un dithiocarbamate. C'est un fongicide possédant d'excellentes propriétés répulsives vis-à-vis des oiseaux et des mammifères, un poison du métabolisme dont la toxicité aiguë pour les mammifères est faible et un irritant de la peau. Il provoque de plus une intolérance à l'alcool. On l'emploie aussi dans l'industrie du caoutchouc pour favoriser la vulcanisation, comme accélérateur dans la fabrication des matières plastiques et comme désinfectant chimique dans les pansements secs à support plastique. Utilisé conformément au mode d'emploi, il n'est pas phytotoxique.

1.3 PROPRIETES

1.3.1 Propriétés physiques : Cristaux incolores et inodores; point de fusion = 155-156ºC; densité (d^{20}) = 1,29. Le thirame n'est pas corrosif.

1.3.2 Solubilité : Dans l'eau 30 mg/l à température ambiante. Faiblement soluble dans l'éthanol et dans l'éther; soluble dans l'acétone, le chloroforme, le benzène et le sulfure de carbone.

1.3.3 Stabilité : Le thirame se décompose facilement en milieu acide ou basique et en cas d'exposition prolongée à l'air, à la chaleur ou à l'humidité. Il brûle si on l'enflamme mais n'explose pas.

1.3.4 Tension de vapeur : Négligeable à température ambiante.

1.4 AGRICULTURE, HORTICULTURE ET SYLVICULTURE

1.4.1 Formulations courantes : Poudre mouillable à 30-900 g m.a./kg; suspension colloïdale à 500 g/l; poudre pour le traitement des semences à 600 g m.a./kg; poudre pour le traitement des feuilles à 10-700 g m.a./kg; granulés à 22,5 - 50 g/kg; préparation pour badigeonnage à 10 g m.a./l. Il existe également associé à des teneurs diverses au diméthylditiocarbamate de phénylmercure, au vert malachite, à l'acétate de phénylmercure, au γ-hexachlorure de benzène, au thiophanate et au Zinèbe. L'emploi des formulations contenant du mercure n'est plus autorisé dans de nombreux pays.

1.4.2 Espèces cibles : Peut s'employer comme répulsif contre les lapins, les souris, les cervidés, les oiseaux, les taupes et les écureuils et comme fongicide contre diverses maladies des plantes.
C
1.4.3 Mode d'utilisation : Comme répulsif pour animaux, il peut s'appliquer de diverses façons : à l'état pur, au moyen d'un pinceau sur la partie inférieure du tronc des arbres et au pied des plantes ornementales; dilué en pulvérisations sur les pépinières d'essences forestières et de plantes ornementales; dilué en trempage pour les paquets de plants à repiquer des espèces forestières, fruitières et ornementales. Dans ce cas, éviter que les racines soient en contact avec le produit et faire sécher les paquets suspendus tête en bas. Laisser bien sécher avant de planter. Ne pas l'utiliser comme répulsif sur les parties comestibles des plantes. Le thirame peut s'employer comme fongicide pour le traitement des semences de nombreuses cultures vivrières. Dans ce cas, on l'applique sous forme de poudre ou de bouillie, après maturation des semences (les arachides sont traitées immédiatement après avoir été décortiquées). En pulvérisation il s'emploie pour le traitement du feuillage du pommier, du bananier et du pêcher, ainsi que sur les plants de céleri, de tomate, de fraisier et sur le gazon. En traitement foliaire, il est recommandé d'ajouter un mouillant adhésif; le thirame peut être appliqué également sur les bulbes et les tubercules de diverses plantes ornementales ou comestibles. Il est compatible avec les insecticides et fongicides courants.

1.4.4 Effets non intentionnels : Le thirame n'est pas phytotoxique.

1.5 PROGRAMMES DE SANTE PUBLIQUE :
Le thirame s'emploie comme désinfectant chimique dans la fabrication des pansements secs à support plastique, du caoutchouc vulcanisé et du matériel médical en matière plastique. Il a été utilisé aussi dans les aérosols et les savons antiseptiques et dans d'autres produits.

1.6 USAGE DOMESTIQUE :
Le thirame est l'un des très nombreux produits utilisés comme fongicides pour l'intérieur et le jardin et

comme répulsifs contre les animaux.

2. TOXICOLOGIE ET RISQUES

2.1 TOXICOLOGIE - MAMMIFERES

2.1.1 Voies d'absorption :

Le thirame est absorbé rapidement au niveau des voies digestives, par la peau intacte et par inhalation de gouttelettes et de particules.

2.1.2 Mode d'action :

Le thirame et les autres dithiocarbamates sont des poisons du métabolisme. Leurs effets toxiques aigus sont très semblables à ceux du sulfure de carbone, ce qui tend à confirmer que le métabolite commun à tous ces produits est à l'origine de leur toxicité. A l'appui de cette conclusion vient le fait que la plupart des dithiocarbamates de très faible toxicité sont peu absorbés et qu'une forte proportion du produit ingéré est excrétée sans modification dans les fèces. Le mode d'action exact est mal connu; il comporte une action intracellulaire des métabolites du sulfure de carbone qui entraîne des lésions des microsomes et du cytochrome P-450 accompagnées d'une activité oxygénase accrue. On a invoqué un grand nombre de facteurs dans l'étiologie des lésions intracellulaires, notamment l'inhibition de la monoamine oxydase, une anomalie du métabolisme de la vitamine B_6 et du tryptophane, et une déplétion cellulaire en zinc et en cuivre.

Contrairement au sulfure de carbone, le thirame provoque en outre un dysfonctionnement thyroïdien chez les vertébrés. On pense que cet effet résulte de la libération d'atomes de soufre dans les cellules des vésicules au cours du métabolisme, ce qui empêche la fixation de l'iode sur la tyrosine et finalement la synthèse de l'hormone thyroïdienne. Une dose unique provoque un dysfonctionnement passager; des doses répétées peuvent entraîner un goitre. Les autres enzymes cellulaires pourraient être touchées de la même façon.

Le thirame induit une intolérance à l'alcool semblable à celle que provoque le disulfirame (antabuse) sont par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase, soit par formation d'un composé quaternaire avec l'éthanol.

2.1.3 Produit d'excrétion :

Le métabolisme et l'excrétion du thirame n'ont pas été étudiés en profondeur, mais on peut s'en faire une idée grâce aux informations recueillies sur d'autres dithiocarbamates et notamment sur le disulfirame. La dégradation commence probablement dans le tube digestif où le composé d'origine est réduit en acide diméthyldithiocarbamique, absorbé rapidement, puis métabolisé par les enzymes hépatiques. Une partie de l'acide est excrétée sans modification sous forme de glycuronide. Une métabolisation plus poussée peut donner comme produits de dégradation de la diméthylamine et du sulfure de carbone. Chez le rat on ne retrouve dans le sang, sous forme de sulfure de carbone, qu'une faible partie de la dose administrée par voie orale (0,003 %). Il est hors de doute qu'une grande partie du composé initial peut être métabolisée en sulfure de carbone, la petite quantité retrouvée dans la sang ne représentant que la fraction de la dose initiale qui n'a pas été excrétée par la voie pulmonaire et qui n'est pas intervenue dans les réactions tissulaires.

Le diméthyldithiocarbamate peut aussi être dégradé en diméthylthiocarbamate, en ions sulfates et en formaldéhyde à la suite de réactions en méthylation et d'oxydation dans les tissus de l'organisme en général. L'acide diméthylthiocarbamique est excrété sous forme de glycuronide.

2.1.4 Toxicité, dose unique

<u>DL_{50} Orale</u> :

Rat (M, F) 560 mg/kg de poids corporel
Rat (M, F) 630 mg/kg de poids corporel (en suspension à 20 % dans le propylène glycol)
Souris 1350 mg/kg de poids corporel
Lapin 210 mg/kg de poids corporel
Mouton 225 mg/kg de poids corporel

Les animaux tués par une dose orale unique ont montré diverses anomalies : hyperhémie et ulcérations localisées du tractus gastro-intestinal, foyers nécrotiques dans le foie et les tubules rénaux, démyélinisation en plaques et paralysie flasque ascendante. L'intoxication est caractérisée par une éosinopénie, une dépression, une adynamie et des convulsions de type clonique.

Toxicité cutanée : L'application unique de doses allant de 1000 à 2000 mg/kg de poids corporel chez le rat et de 500 à 1000 mg/kg de poids corporel chez le lapin n'a pas entraîné d'irritation de la peau ni d'autres effets toxiques. Chez le cobaye, on a constaté que le thirame est un irritant primaire de la peau. Voir 2.1.7 "Sensibilisation".

D_{50} intrapéritonéale :
Souris : 2,50 mg/kg de poids corporel. L'espèce la plus sensible est probablement le lapin.

2.1.5 Toxicité, doses répétées

Orale : Voir paragraphes 2.1.6 (Etudes d'alimentation) et 2.1.7 (Cancérogénicité).

Cutanée :
Des applications cutanées répétées à la dose de 50 mg/kg de poids corporel chez le lapin ne se sont pas montrées irritantes.

Accumulation du composé :
Le thirame a la propriété de s'accumuler de façon notable dans l'organisme : pour 0, 1-0, 005 x DL_{50}, le coefficient d'accumulation est de 2,1 à 2,85.

2.1.6 Etudes d'alimentation

A court terme : Dans une étude d'alimentation de 80 jours chez le rat, on a constaté que la dose sans effet était de 5,0 mg/kg de poids corporel par jour chez le mâle et de 6,0 mg/kg de poids corporel chez la femelle. A partir de 20 mg/kg de poids corporel par jour, on a observé une alopécie en plaques chez quelques mâles et quelques femelles. A 67 mg/kg des femelles présentaient une paralysie et une atrophie des pattes postérieures. Dans une étude d'alimentation de 13 semaines, des rats mâles ont reçu du thirame dans l'alimentation à la dose de 30, 58 et 132 mg/kg de poids corporel par jour. On a constaté une perte de poids et d'appétit. A la dose la plus forte on a observé une élévation de l'azote uréique sangui, de l'ASAT et de l'ALAT, des signes de lésion testiculaire avec spermigenèse atypique; 5 des 20 animaux du groupe soumis à cette dose dont morts dans les 13 semaines. A 58 mg/kg de poids corporel par jour on n'a noté qu'une élévation de l'azote uréique sanguin.

Dans une étude de 80 semaines, on a constaté que les rats mâles consommaient 5, 20 et 52 mg de thirame/kg de poids corporel par jour et les femelles 6, 26 ou 67 mg/kg de poids corporel par jour. A partir de 5 mg/kg chez les mâles et de 26 mg/kg chez les femelles, on a observé une perte de poids corporel et une baisse de la consommation d'aliments liées à la dose.

Aucun décès en rapport avec le traitement n'a été observé et des signes cliniques de toxicité modérée à sévère n'ont été notés que chez les femelles soumises à la dose la plus forte. Aucun autre effet indésirable n'a été constaté. Dans une étude d'alimentation d'un an chez le chien, la dose sans effet a été évaluée à 4,0 mg/kg de poids corporel par jour.

A long terme : Dans une étude de deux ans sur le rat, on a constaté que la dose sans effet était voisine de 4,9 mg/kg de poids corporel par jour. A 2500 mg/kg la mortalité a été de 100 % en 17 semaines. A 300 et 1000 mg/kg on a observé une asthénie générale, une ataxie et parfois une paralysie mais aucun décès en rapport avec le traitement. Le thirame a provoqué une augmentation du nombre des épithéliomes spithéliomes spinocellulaires dans la thyroïde et des infiltrations graisseuses chez le mâle. On a noté une baisse de l'incidence des néphrites spontanées dans les deux sexes.

2.1.7 Toxicologiques supplémentaires

Cancérogénicité : Le thirame est considéré comme un agent éventuellement tumorigène sans effet cancérogène connu. Il n'a modifié ni l'incidence ni la longueur de la phase de latence des tumeurs spontanées qui ont été observées également chez les rats témoins des diverses études d'alimentation décrites ci-dessus. De plus, aucun effet cancérogène manifeste n'a été mis en évidence chez la souris (C57 BL) ni après administration des plus fortes doses tolérées lors de deux études d'alimentation avec intubation qui ont duré respectivement 77 semaines et 5 semaines, ni après injection sous-cutanée d'une dose unique de 4,6 mg/kg de poids corporel.

En milieu gastrique simulé et en présence de nitrites, le thirame a donné de la N-nitrosodiméthylamine, dont les propriétés cancérogènes sont bien connues chez la souris, le rat, le lapin, le hamster et le cobaye. On ignore si cette transformation peut s'opérer in vivo dans des conditions d'alimentation normales.

Mutagénicité : Le thirame s'est révélé mutagène sur les souches TA1535 et TA100 de *S.typhimurium* sensibles à la substitution des bases; cet effet a disparu en présence de microsomes hépatiques du rat, le L-cystéine et de gutathion. La mutagénicité s'est manifestée également chez les souches TA1538 et TA98, mais seulement après activation métabolique, ainsi que dans des essais de recombinaison mitotique avec *B. subtilis* et chez des souris qui avaient reçu par voie orale 100 mg de produit/kg de poids corporel; dans ce dernier cas, il y a eu augmentation du nombre des aberrations chromosomiques dans les myélocytes.

Tératogénicité : Le thirame administré par voie orale à des doses élevées toxiques pour l'adulte s'est montré tératogène chez le rat (400 mg/kg de poids corporel du 6e au 15e jour de la gestation), chez la souris (250 mg/kg de poids corporel au 6e ou au 7e jour de la gestation) et chez le hamster (250 mg/kg de poids corporel au 7e ou au 8e jour de la gestation). La forme des anomalies observées chez le fœtus n'était pas très bien définie; on soupçonne le retard de croissance d'être à l'origine de beaucoup d'entre elles. Chez le hamster, l'association du thirame et du DMSO a peut-être donné lieu à un effet de synergie. Chez la souris, l'administration concomitante de L-cystéine et de thirame a eu tendance à abolir l'effet tératogène de ce dernier.

Reproduction : Aux doses élevées toxiques pour l'adulte, on a constaté que le thirame avait un effet défavorable sur la reproduction et qu'il était embryotoxicité chez la souris, le rat et le hamster. Dans une étude d'alimentation portant sur trois générations de rats, la dose de 100 mg/kg de poids corporel par jour n'a pas eu d'effet indésirable sur la reproduction ni sur le développement du fœtus. Dans une étude sur le rat qui a porté sur une génération, l'administration de 50 mg de thirame par kg de poids corporel par jour du 16e jour de la gestation au 21e jour après la mise bas, a entraîné un retard de croissance et une baisse du taux de survie des jeunes. On a évité ces effets en confiant les jeunes à des mères allaitantes non traitées. Dans une étude d'inhalation chez le rat, une dose de 3,8 mg/m^3 d'air administrée six heures par jour, cinq jours par semaine pendant quatre mois et demi, a provoqué un dysfonctionnement de l'appareil reproducteur avec allongement du cycle œstral et baisse du taux de conception, de la fécondité et du poids fœtal. Chez la souris, une dose de 132 mg/kg de poids corporel par jour administrée par voie orale pendant 13 semaines a rendu les mâles stériles et une dose de 96 mg/kg pendant 14 jours a retardé le cycle œstral. Ces effets indésirables ont disparu à l'arrêt du traitement.

Neurotoxicité : Des animaux tués par une dose orale unique de thirame présentaient une démyélinisation en plaques du système nerveux central, commençant par le cervelet et la moelle. Des rats ayant reçu 300 mg de thirame/kg de poids corporel par jour dans leur alimentation présentaient des convulsions clonico-toniques et des calcifications du cervelet, de l'hypothalamus et du bulbe rachidien. Dans une autre étude, sur 24 rates qui avaient reçu 67 mg de thirame/kg de poids corporel par jour dans la nourriture pendant 80 semaines, huit ont développé des signes sévères de neurotoxicité et notamment d'ataxie et de paralysie ascendante; on a pu observer une dégénérescence des cylindraxes et la présence de macrophages dans le faisceau du nerf sciatique.

Métabolisme : Le thirame est un inhibiteur de nombreuses enzymes. Il entraîne l'accumulation d'acétaldéhyde dans la circulation après administration d'éthanol ou de paraldéhyde. In vitro, il inhibe la conversion de la dopamine en noradrénaline dans les préparations de cœur et de médullosurrénale. Il inhibe certaines réactions de déméthylation dans les microsomes hépatiques, réduit le niveau de cytochrome P-450 dans les microsomes et ralentit la synthèse des phospholipides. On a montré également qu'il exerce une action inhibitrice modérée sur les décarboxylases et chez le poisson sur les acétycholinestérases musculaires.

Sensibilisation : On a constaté que le thirame est un irritant cutané primaire dont la valeur seuil chez le cobaye est de 5 % lorsqu'il est appliqué sous pansement occlusif pendant 24 heures. On a montré aussi dans une épreuve de maximisation sur le cobaye qu'il peut susciter une hypersensibilité de contact modérée.

2.1.8 Modification de la toxicité : Chez les mammifères, les effets tératogènes et embryotoxiques du thirame sont neutralisés, en partie du moins, par l'administration simultanée de L-cystéine ou de glutathion. Avec le DMSO, l'effet tératogène est potentialisé.

2.2 TOXICOLOGIE - HOMME

2.2.1 Absorption :

Le thirame peut être absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, par la peau intacte et par inhalation de particules et de fines gouttelettes.

2.2.2. Dose dangereuse :

Pas de renseignements sur les doses qui provoquent la maladie.
Dose unique : Le thirame a reçu le coefficient 4 dans l'échelle de toxicité (Gosselin); la dose létale orale pour l'homme est probablement comprise entre 50 et 500 mg/kg de poids corporel. Quelle que soit la voie d'absorption du thirame, l'alcool augmente sa toxicité et il est probablement à l'origine de la plupart des intoxications générales attribuées au thirame.
Doses répétées : Pas de renseignements. Par suite de la possibilité d'accumulation du thirame, il est probable que la dose dangereuse en cas d'expositions répétée est beaucoup plus faible que pour une exposition unique.

2.2.3 Observations faites sur des travailleurs soumis à une exposition professionnelle

De nombreuses études sur des travailleurs de l'industrie et de l'agriculture ont été publiées. On ne connaît qu'un très petit nombre de cas mortels d'intoxication générale par le thirame dans lesquels l'alcool n'a joué aucun rôle. Une sensibilité cutanée accrue sans relations avec la consommation d'alcool, que l'on croyait rare autrefois, se rencontre de plus en plus fréquemment, notamment dans les pays tropicaux en même temps que se développe l'utilisation du thirame.

Une étude réalisée dans l'industrie sur des sujets des deux sexes âgés de 20 à 50 ans et exposés au TMDT pendant plusieurs années a mis en évidence la fréquence des manifestations oculaires. Les premiers symptômes, larmoiement et photophobie, ont été temporaires; ils ont été suivis d'une conjonctivite chronique chez 14 % des patients examinés, d'une dilatation des vaisseaux rétiniens (34 %), d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une adaptation plus lente à la vision de nuit et d'une diminution de la sensibilité cornéenne.

Dans une autre étude, outre les manifestations oculaires, on a observé les divers troubles suivants : tachycardie, douleurs thoraciques, toux, épistaxis, lésions du derme, dystrophie myocardique, dysfonctionnement hépatique, asténie et goitre. Un seul cas d'épithélioma thyroïdien chez un sujet exposé au thirame a été notifié. Nombreux sont les cas d'intoxication où une interaction du thirame et de l'alcool a été mise en cause, notamment chez les travailleurs agricoles et les employés chargés de la formulation. Les symptômes de ce type d'intoxication consistent en : maux d'estomac, nausée, vomissements, hypertension, hyperexcitabilité, trémulations, fièvre et lymphopénie modérée.

2.2.4 Observations faites sur la population générale : Le thirame étant utilisé dans la fabrication de nombreux articles en caoutchouc et en matière plastique (chaussures) et comme fongicide sur les terrains réservés aux loisirs (par exemple, les terrains de golf), les individus sensibles à ce produit ont souvent l'occasion d'y être exposés. On considère que le thirame est modérément allergène et qu'il faut plusieurs expositions pour provoquer une sensibilisation. Pour plus de détails, voir le paragraphe 4.1.5.

2.2.5 Observations faites sur des volontaires : Le thirame a été employé dans divers produits et savons médicamenteux. Dans les études qui ont été faites, les intoxications générales et les dermatites de contact ne se rencontrent que rarement. Voir le paragraphe 4.1.5 pour plus de détails. Des doses orales de 0,5 à 1,5 g/personne/jour administrées pendant plusieurs semaines ont été tolérées sans effet indésirable à condition que le sujet n'ait pas consommé d'alcool.

2.2.6 Incidents signalés : Rien n'a été publié sur d'éventuels cas d'intoxication volontaire avec le thirame. La plupart des victimes d'intoxications générales accidentelles imputables au thirame avaient aussi consommé de l'alcool. Dans presque tous les cas, malgré la gravité des symptômes qui justifiait une hospitalisation, le rétablissement a été complet en 3 à 4 jours et s'est déroulé sans incident. Dans un cas, un ouvrier a été pris de malaise après avoir mélangé des semences et du thirame avec une pelle pendant une dizaine d'heures et, malgré un traitement en milieu hospitalier, il est décédé quatre jours plus tard.

2.3 TOXICOLOGIE - AUTRES ESPECES

2.3.1 Poissons :
Pas de renseignements.

2.3.2 Oiseaux :
Le thirame est moyennement toxique pour la plupart des oiseaux; les effets toxiques aigus et chroniques sont semblables à ceux qu'on observe chez les mammifères. Chez les volailles, on a montré qu'il est tératogène et qu'il agit sur la physiologie et le comportement reproducteurs. L'effet semble plus intense sur les jeunes que sur les adultes.
DL_{50} orale :

Canard colvert 2800 mg/kg de poids corporel
Faisan 673 mg/kg de poids corporel
Agelaius phoenicus 300 mg/kg de poids corporel
Moineam domestique 100 mg/kg de poids corporel
Icteridés 100 mg/kg de poids corporel

2.3.3 Autres espèces : Pas de renseignements.

3. A L'USAGE DES AUTORITES CHARGEES DU CONTROLE : RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA REGLEMENTATION

3.1 DELIVRANCE
(Voir définition des classes de toxicité dans l'Introduction aux fiches d'informations,)

Toutes formulations liquides à plus de 28 % : classe 3.
Autres formulations liquides : classe 4.
Toutes formulations solides à plus de 11 % : classe 4.
Autres formulations solides : classes 5.

3.2 TRANSPORT ET STOCKAGE

Formulation des classes 3 et 4 : Transporter et entreposer dans des récipients rigides, étanches et clairement étiquetés, tenus à l'écart des récipients contenant des aliments ou des boissons. Garder le produit sous clé, hors de la portée des personnes non autorisées et des enfants.

Formulations de classe 5 : Transporter et entreposer dans des récipients étanches, clairement étiquetés, placés hors de la portée des enfants et à l'écart des denrées alimentaires.

3.3 MANIPULATION

Formulation des classes 3 et 4 : On fournira des vêtements de protection (voir quatrième partie) aux ouvriers chargés de manipuler les concentrés. Ceux-ci devront pouvoir se laver à proximité du lieu de manipulation. Il sera interdit de manger, de boire et de fumer pendant la manipulation et avant de s'être lavé, une fois celle-ci terminée. On assurera une bonne ventilation.

Formulations entrant dans la classe 5 : Aucune précaution spéciale n'est nécessaire en dehors des précautions d'usage pour la manipulation de tout produit chimique. On assurera une bonne ventilation.

3.4. ELIMINATION ET/OU DECONTAMINATION DES RECIPIENTS

S'il n'est pas décontaminé, le récipient sera soit brûlé, soit rendu inutilisable puis enfoui profondément dans le sol. On veillera à éviter toute contamination ultérieure des sources d'eau. Il est possible de décontaminer le récipient (pour la méthode, voir paragraphe 4.3 et quatrième partie). Les récipients décontaminés ne seront pas employés à d'autres usages.

3.5 SELECTION, FORMATION ET SURVEILLANCE MEDICALE DES TRAVAILLEURS

Formulations entrant dans les classes 3 et 4 : Il est souhaitable de procéder à un examen médical d'embauche. Les travailleurs souffrant d'une maladie hépatique ou rénale évolutive devront éviter tout contact avec le composé. Il est souhaitable de doser la cholinestérase lors de la visite d'embauche et régulièrement par la suite. Il est indispensable d'enseigner aux travailleurs les techniques permettant d'éviter le contact avec le composé et de les informer de la nécessité absolue de s'abstenir d'alcool avant et après la manipulation du thirame.

Formulaire de classe 5 : Il est indispensable d'attirer l'attention du personnel sur la nécessité de réduire au minimum le contact avec le composé et sur les dangers qui résultent de la consommation d'alcool avant et après la manipulation du thirame.

3.6 REGLEMENT COMPLEMENTAIRE EN CAS D'EPANDAGE PAR AERONEF

Toutes formulations : Le pilote et les chargeurs doivent recevoir une formation spéciale sur les méthodes d'épandage et la reconnaissance des premiers symptômes d'intoxication. Si l'on fait appel à des signaleurs, ceux-ci devront porter une combinaison, un masque et un chapeau à larges bords et se placer hors de la zone de retombée des gouttelettes.

3.7 ETIQUETAGE

Formulations des classes 3 et 4 : avertissement minimal : "DANGER - POISON" (Tête de mort sur deux tibias). Le thirame est un dithiocarbamate; c'est un poison du métabolisme dont la toxicité aiguë est

faible, mais qui peut avoir des effets toxiques à long terme. C'est un irritant primaire : éviter tout contact avec la peau et les yeux. L'inhalation ou l'ingestion de particules ou de gouttelettes peuvent être fatales. Pour manipuler le produit, porter des gants protecteurs, un vêtement protecteur propre et un masque anti-poussières (pour particules de 3 μ de diamètre). Prendre un bain immédiatement après le travail. Veiller à ce que les récipients soient fermés et entreposés sous clé. On se débarrassera des récipients vides de telle façon que tout risque de contact accidentel soit impossible. Maintenir le produit hors de la portée des enfants et à l'écart des denrées alimentaires, des aliments pour animaux et de leurs récipients. Assurer une bonne ventilation pendant l'utilisation. En cas de contact, enlever immédiatement les vêtements souillés et laver la peau soigneusement à l'eau et au savon; en cas de projection dans les yeux, laver à grande eau pendant un quart d'heure. En cas d'empoisonnement, appeler un médecin. Ne pas consommer d'alcool pendant au moins dix jours. Il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement doit être symptomatique.

<u>Formulation de la classe 5 : avertissement minimal</u> : Cette formulation contient du thirame et peut provoquer un empoisonnement en cas d'ingestion. Garder le produit hors de la portée des enfants et à l'écart des denrées alimentaires, des aliments pour animaux et des récipients destinés aux aliments. Une bonne ventilation pendant l'utilisation. Eviter de consommer de l'alcool avant et après la manipulation.

3.8 RESIDUS DANS LES DENREES ALIMENTAIRES

<u>Limites de résidus</u> : La réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides a recommandé des limites de résidus.

4. PREVENTION DE L'INTOXICATION CHEZ L'HOMME ET PREMIERS SOINS

4.1 PRECAUTIONS A PRENDRE LORS DE L'UTILISATION

4.1.1 Généralités : Le thirame est un dithiocarbamate dont la toxicité aiguë est faible, mais il peut avoir un effet à long terme. Outre sa toxicité propre, il provoque une intolérance à l'alcool semblable à celle qu'induit l'Antabuse (disulfirame), un dithiocarbamate apparenté. Il peut être absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, par inhalation de fines gouttelettes ou de particules et par la peau intacte. C'est un irritant primaire : éviter tout contact avec la peau et les yeux. Les projections sur la peau et dans les yeux seront lavées immédiatement à grande eau. Il est indispensable d'assurer une bonne ventilation.

4.1.2 Fabrication et formulation

TLV : (ACGIH) 5 mg/m^3. On n'essaiera pas de confectionner des formulations sans l'avis du fabricant. Bien que le produit soit peu volatil, on éliminera les vapeurs et les poussières, de préférence par des moyens mécaniques. Le port d'un équipement de protection et d'un masque respiratoire autonome est indispensable, de même qu'une bonne ventilation.

4.1.3 Ouvriers mélangeurs et applicateurs :

Prendre soin d'éviter tout contact du produit avec la bouche ou les yeux lors de l'ouverture des récipients ou du mélange. Maintenir une bonne ventilation pendant la manipulation et porter un masque respiratoire autonome, une combinaison et des gants. En l'absence de mélangeur mécanique, utiliser une palette de longueur appropriée. Lors de l'application, éviter de travailler dans le brouillard de pesticide et éviter tout contact du composé avec la bouche. Laver immédiatement à grande eau les éclaboussures sur la peau ou les yeux. Avant de manger, de boire ou de fumer, se laver les mains et tout autre endroit exposé.

4.1.4 Autres travailleurs associés à la manipulation du pesticide (y compris les signaleurs dans les opérations aériennes) :

Les personnes exposées au thirame et associées à son épandage observeront les précautions décrites au paragraphe 4.1.3 : "Ouvriers mélangeurs et applicateurs".

4.1.5 Autres personnes susceptibles d'être atteintes : Si l'épandage est exécutée correctement et si les mises en garde relatives à l'emploi sont appropriées, la population générale ne devrait pas être exposer à des quantités dangereuses de thirame. Les mise en garde concernant l'utilisation sont capitales : il existe des rapports faisant état d'intoxication par contact chez des sujets sensibles qui ont été exposés au produit à la suite d'un épandage correctement effectué sur des cultures horticoles ou de l'utilisation prolongée d'articles en caoutchouc vulcanisé ou en matière de plastique contaminés par le thirame au cours de leur fabrication.

4.2 PENETRATION DANS LES ZONES TRAITEES

Les personnes non protégées seront tenues à l'écart des zones traitées jusqu'à ce que la solution pulvérisée ait séché.

4.3 DECONTAMINATION DES RECIPIENTS ET NEUTRALISATION DU PRODUIT REPANDU

Le produit restant dans les récipients sera dissout dans un solvant combustible (alcool, benzène, etc.) et brûlé dans un four. On peut décontaminer les récipients vides en les rinçant deux ou trois fois avec un solvant combustible que l'on brûlera ensuite. On fera un dernier rinçage avec une solution d'hypochlorite de calcium à 15 % qu'on laissera toute la nuit dans le récipient; le produit du rinçage sera neutralisé et versé dans une fosse profonde ou dans le réseau d'évacuation des eaux usées avec une grande quantité d'eau. Porter des gants montants imperméables pendant cette opération. Les récipients décontaminés ne seront pas employés à d'autres usages. Le produit répandu sera éliminé par lavage avec une solution d'hypochlorite de calcium à 15 % puis rinçage à grande eau. Neutraliser le liquide de rinçage et l'évacuer dans une fosse profonde ou un égout avec beaucoup d'eau.

4.4 PREMIERS SOINS

4.4.1 Symptômes précoces d'intoxication :
Les premiers symptômes peuvent consister en : vertiges, confusion, somnolence, léthargie, ataxie, céphalées ou coma; nausées, vomissement, diarrhée et douleurs gastriques; asthénie musculaire et paralysie ascendante; paralysie respiratoire, rash cutané et irritation oculaire.

4.4.2 Traitement avant examen du sujet par un médecin :
Le sujet doit cesser immédiatement de travailler, enlever tous les vêtements contaminés et laver les parties atteintes, peau ou cheveux, à l'eau et au savon. En cas de projection dans les yeux, laver à grande eau pendant dix à quinze minutes. Si le composé a été ingéré et si le sujet est conscient et n'a pas déjà vomi, provoquer le vomissement. Si nécessaire pratiquer la respiration artificielle, de préférence par des moyens mécaniques. Eviter que le sujet ne consomme de l'alcool ou ne soit en contact avec ce produit. Appeler immédiatement un médecin, apporter au malade un traitement de soutien et le transférer dès que possible dans un établissement hospitalier.

5. A L'USAGE DU PERSONNEL MEDICAL ET DE LABORATOIRE

5.1 DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES INTOXICATIONS

5.1.1 Généralités :

Le thirame est in dithiocarbamate employé comme pesticide; sa toxicité aiguë est faible, mais il peut avoir certains effets à long terme (mutagénicité, tératogénicité et tumorigénicité). On l'emploie dans l'industrie comme agent antifouting et il intervient dans divers procédés de fabrication. Il est absorbé par la voie digestive, par inhalation de particules ou de gouttelettes et par la peau intacte. Le thirame induit une intolérance vis-à-vis de l'alcool, semblable à celle que provoque l'Antabuse (disulfirame).

5.1.2. Signes et symptômes :

Les symptômes d'intoxication comprennent : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, anorexie et perte de poids; céphalées, léthargie, vertiges, ataxie, confusion, somnolence et coma; disparition des réflexes tendineux; hypotonie initiale évoluant vers la paralysie flasque (syndrome de landry); paralysie respiratoire; dermatite sévère et inflammation oculaire.

5.1.3 Examens de laboratoire :

Par suite d'une métabolisation et d'une excrétion rapides, il est en général impossible de détecter le thirame dans le sang. La présence des métabolites du thirame et de l'acide xanthurénique dans l'urine peut confirmer l'ingestion du produit mais ne reflète pas nécessairement l'ampleur de l'intoxication. Les épreuves cutanées sont parfois utiles pour déceler une sensibilisation vis-à-vis de ce produit. Ne pas attendre les résultats du laboratoire pour commencer le traitement.

5.1.4 Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifiques; administrer un traitement symptomatique et aider le malade par un traitement de soutien. En cas d'intoxication par contact, enlever tous les vêtements souillés et laver les parties atteintes, peau et cheveux, à l'eau et au savon; en cas de projection dans les yeux, laver à grande eau pendant dix à quinze minutes. Si le produit a été ingéré et si le patient est conscient et n'a pas déjà vomi, provoquer le vomissement, de préférence avec du sirop d'ipéca. Garder le patient en observation en prêtant attention notamment aux signes de perte de conscience et/ou de dépression respiratoire. Si de tels signes surviennent, procéder immédiatement à un tubage gastrique avec aspiration et lavage d'estomac. Le lavage avec une solution isotonique de bicarbonate de sodium sera suivi de l'introduction par tubage de charbon actif, afin de limiter l'absorption par l'organisme du thirame qui pourrait être encore présent dans le tube digestif. Si le thirame, par ses propriétés irritantes, n'a pas déjà accéléré le péristaltisme, administrer un purgatif léger (sulfate de magnésium). L'administration par voie intraveineuse de glucose et d'acide ascorbique (0,2 g/min, jusqu'à un gramme au total) peut accélérer l'excrétion du thirame qui a été absorbé et n'a pas encore agi. Si nécessaire, assurer la respiration artificielle, de préférence par des moyens mécaniques. Dans les situations extrêmes, si le patient est inconscient ou souffre de détresse respiratoire, on emploiera l'oxygénothérapie. Le patient évitera les graisses, les huiles et les solvants des lipides, susceptibles d'augmenter l'absorption; il supprimera en outre la consommation d'éthanol sous toutes ses formes pendant au moins trois semaines.

5.1.5 Pronostic :

Si le sujet survit aux effets toxiques aigus du composé, ses chances de guérison totale sont excellentes.

5.1.6 Référence à des cas déjà signalés :

Benzugli, U. P. et al. (1976) Vrach Delo, 3; 142 –145. Gunther,W.W. (1970) Med. J. Aust., 1 1177. Hamada, T. & Horiguchi, S. (1977) Sangyo Igaku, 19(3) 112-118. Krupa, A. et al. (1971) Med. Wiejsk, 6; 29-31. Marcinkowski, T. & Manikowski, W. (1973) Med. Pracy., 24; 91-95. Olefir, A. I. (1976) Vrach Delo, 2; 105-109. Reinl, W. (1966) Arch. Toxikol., 22; 12-

15. Shelly, W. B. (1964) JAMA, 188; 89-92. Telintum, J. & Nater, J. P. (1974) Dermatologic (Basel), 148(1); 42-44. Tanaka, S. et al. Toxicol. Res. Directory, 5(8), 1980. Verkagen, A. (1974) Trans St. John's Hosp. Dermatol. Soc., 60(1); 86-90. Verzhanski, P. S. (1976) Gumoral'n Regul. Rodovoi Deyat. Lech. Ee Narushenii; 88-91.

5 .2 METHODES DE SURVEILLANCE

Il n'existe pas de méthode pratique pour déterminer le degré d'exposition avant l'apparition des symptômes.

5.3 METHODES DE LABORATOIRE

5.3.1 Recherche et dosage du composé

CIPAC Handbook (1970) Vol. 1; 672

Butler, L. C. & Staiff, D. C. (1978) J. Agric. Food Chem., 26(11); 295-296

Guslafssen, K. H. & Thompson, R. A. (1981) J. Agric. Food Chem., 29(4), 729-732

Muzhanovsky, Y. E. et al. (1979) Farm. Zh. (Kiev), (2); 54-57

Smith, R. M. et al. (1981) Analyst (Londres), 106-1254; 129-134

5.3.2 Autres épreuves en cas d'intoxication

Sedokur, L. K. & Luk'yanchuck, D. (1976) Xanthurenic aciduria as a specific test for dithiocarbamate intoxication. Gig. Tr. Prof. Zabol., 2; 55-56

Kashavich, L. M. (1975), Rheohepatography in the diagnosis of toxicochemical lesions of the liver in persons dealing with TMTD., Gig. Tr. Prof. Zabol., 6; 16-19

Annexe IV – Calcul de la classification selon l'OMS

Extrait de : Recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-02. WHO/PCS/01.5. Organisation mondiale de la santé, IPCS, Genève**.** (WHO 2001).

Démarche *b*) du document "WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2000-2002", p. 6, "Notes concernant l'utilisation des tableaux de classification". Cette méthode permet de classer la formulation en fonction du composant le plus dangereux du mélange, comme si ce composant était présent à une concentration correspondant à la totalité des composants actifs.

Démarche *c*) du document "WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2000-2002", p. 6, " Notes concernant l'utilisation des tableaux de classification". Cette méthode fait appel à la formule pondérée suivante :

$$\frac{C_a}{T_a} + \frac{C_b}{T_b} + \frac{C_z}{T_z} = \frac{100}{T_m}$$

dans laquelle C = concentration en % du composant A, B, ... Z dans le mélange
T = valeur de la DL_{50} orale du composant A, B, ...Z
Tm = valeur de la DL_{50} orale du mélange.

Annexe V – Références

EXTOXNET Pesticide information Profile on thirame (disponible sur le site Internet de l'USEPA)(extrait du document UNEP/FAO/PIC/ICRC3/17.Add1, informations concernant la DL50, p. 82)

FAO/WHO, 1996. Pesticide Residues in Food – 1996, Rapport N°140 (extrait du document UNEP/FAO/PIC/ICRC3/17.Add1, informations concernant la DL_{50} du carbofuran, p. 35)

SNGE, 2000. Rapport de l'investigation de l'épidémie d'une maladie d'étiologie inconnue à Kolda. Dr. Eugenia Gomes do Espirito Santo, Service National des grandes épidémies (SNGE), Dr Laurence Marrama, Institut Pasteur, Dakar (IPD), Dr Kader Ndiaye, IPD, Dr Malan Coly, Organisation mondiale de la santé (OMS), Dr Dior Diagne, Ministère sénégalais de la santé et de l'environnement (ISED), Dr Pape Ndour, ISED Dr Ousseynou Ba, Région médicale de Kolda, Service Régional des grandes épidémies, décembre 2000 (reproduit dans l'annexe II du document UNEP/FAO/PIC/ICRC.3/17.Add3)

OMS, 2001. Recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-02. WHO/PCS/01.5. Organisation mondiale de la santé, IPCS, Genève**.**

Le lecteur trouvera la gamme complète des informations sur les produits Granox TBC et Spinox T, dont a disposé le Comité provisoire d'étude des produits chimiques lors de sa troisième session, dans les documents suivants, disponibles sur le site Internet de la Convention de Rotterdam : www.pic.int

UNEP/FAO/PIC/ICRC3/17
UNEP/FAO/PIC/ICRC3/17.Add1
UNEP/FAO/PIC/ICRC3/17.Add2
UNEP/FAO/PIC/ICRC3/17.Add3
